

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-322789

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

C07K 7/06

A61K 31/00

A61K 38/00

(21)Application number : 11-085092

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(22)Date of filing : 29.03.1999

(72)Inventor : ATTWOOD MICHAEL RICHARD  
 HURST DAVID NIGEL  
 JONES PHILIP STEPHEN  
 KAY PAUL BRITTAIN  
 RAYNHAM TONY MICHAEL  
 WILSON FRANCIS XAVIER

(30)Priority

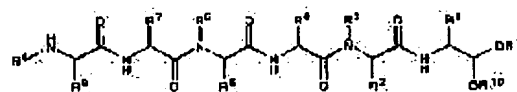
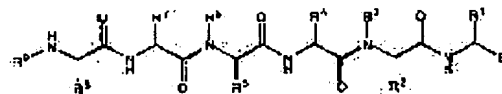
Priority number : 98 9806815 Priority date : 30.03.1998 Priority country : GB

## (54) AMINO ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new amino acid derivative inhibiting proteinases originated from viruses and useful for treating the infectious diseases of viruses such as hepatitis C virus.

SOLUTION: The compound of formula I [E is -CHO or -B(OH)<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> is a (halogenated) lower alkyl or the like; R<sub>2</sub> is a (hydroxy) lower alkyl or the like; R<sub>3</sub> is H or a lower alkyl; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> together form dimethylene or trimethylene; R<sub>4</sub> is a (hydroxy) lower alkyl or the like; R<sub>5</sub> is an aryl-lower alkyl or the like; R<sub>6</sub> is H or a lower alkyl; R<sub>7</sub> is a (hydroxy) lower alkyl or the like; R<sub>8</sub> is a carboxy-lower alkyl or the like; R<sub>9</sub> is a lower alkylcarbonyl or the like]. For example, 2(RS)[[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl)-L-α-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]amino-4,4,4-trifluorobutylaldehyde, is obtained by removing protecting groups from the acetal of formula II (R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are each a lower alkyl).



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

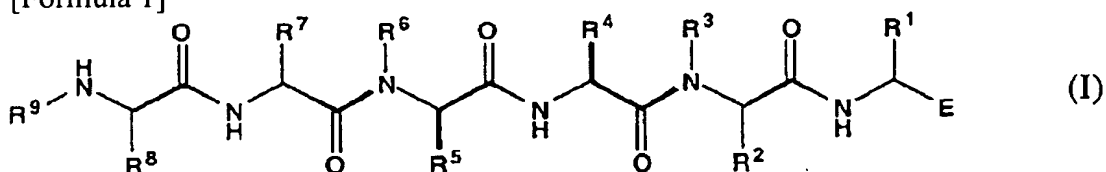
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (I)

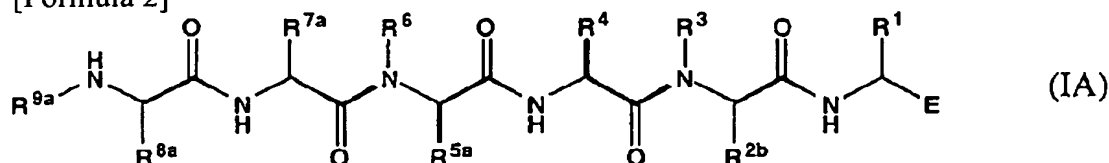
[Formula 1]



(E expresses -CHO or -B(OH)<sub>2</sub> among a formula.;R1) Low-grade alkyl and halo low-grade alkyl, cyano-low-grade alkyl, low-grade-alkylthio-low-grade alkyl, Aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, hetero aryl-low-grade alkyl, the low-grade alkenyl, or low-grade alkynyl is expressed.;R2 R2a or R2b is expressed.;R2a Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, Carboxy-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, aminocarbonyl-low-grade alkyl, or low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl is expressed.;R2b Aryl-low-grade alkoxy-aryl-low-grade alkyl or hetero aryl-low-grade alkyl is expressed.;R3 Hydrogen or low-grade alkyl is expressed, or;R2 and R3 become together and the G or trimethylene permuted by HIDOROKISHI by the case is expressed.;R4 Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl, Carboxy-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, low-grade-alkylthio-low-grade alkyl, Cyano-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, the low-grade alkenyl, aryl, or low-grade cycloalkyl is expressed.;R5 R5a or R5b is expressed.;R5a Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, Low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, Cyano-low-grade alkylthio-low-grade alkyl or low-grade cycloalkyl is expressed.;R5b Low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl is expressed.;R6 Hydrogen or low-grade alkyl is expressed and;R7 express R7a or R7b.;R7a Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, carboxy-low-grade alkyl, Aryl-low-grade alkyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl, or low-grade cycloalkyl is expressed.;R7b Aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkoxy-aryl-low-grade alkyl, Aryl-low-grade alkoxy carbonyl-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl carbonyl-low-grade alkyl, Nitro guanidino-low-grade alkyl, aryl sulfonyl-guanidino-low-grade alkyl, Low-grade alkyl sulfonyl-low-grade alkyl, acetamide methylthio-low-grade alkyl, aryl, or hetero aryl-low-grade alkyl is expressed.;R8 R8a or R8b is expressed and;R8a expresses low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, carboxy-low-grade alkyl, or aryl-low-grade alkyl.;R8b Mercapto-low-grade alkyl, low-grade alkyl sulfonyl-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkoxy-low-grade alkyl, or aryl-hetero aryl-low-grade alkyl is expressed.;R9 R9a or R9b is expressed.;R9a Low-grade alkyl carbonyl, carboxy-low-grade alkyl-carbonyl, Aryl carbonyl, a low-grade alkyl sulfonyl, an aryl sulfonyl, low-grade alkoxy carbonyl, or aryl-low-grade alkoxy carbonyl is expressed.; and R9b Aryl-low-grade alkyl carbonyl, hetero aryl-low-grade alkyl carbonyl, Arylamino carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, hetero aryl thio-low-grade alkyl carbonyl, Hetero aryl carbonyl, hydroxy fluorenyl carbonyl, hetero aryl carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkoxy-low-grade alkyl carbonyl, aryl carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkoxy-low-grade alkoxy-low-grade alkoxy-low-grade alkyl carbonyl, Aryl carbonylamino-low-grade alkyl carbonyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkyl carbonyl-low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkyl carbonylamino-low-grade alkyl carbonyl, heterocyclyl carbonyl, Low-grade alkylcarbonyloxy-low-grade alkyl carbonyl, low-grade alkoxy carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, ; showing aryloxy-low-grade alkyl carbonyl, low-grade alkynyl carbonyl, or low-grade cycloalkyl carbonyl -- however R2, R5, R7, R8, and R9 express R2a, R5a, R7a, R8a, and R9a to coincidence, respectively -- there is nothing -- a salt with the base of the compound shown and the acid compound of a formula (I).

[Claim 2] General formula (IA)

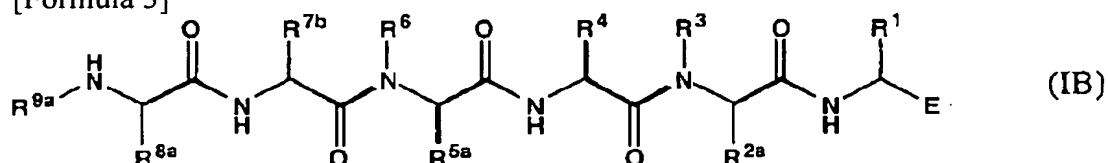
[Formula 2]



It is the compound shown by (E, R<sup>1</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8a</sup>, and R<sup>9a</sup> have semantics according to claim 1 among a formula).

[Claim 3] General formula (IB)

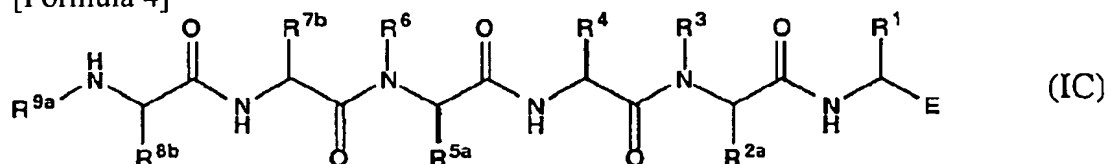
[Formula 3]



It is the compound shown by (E, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, and R<sup>9a</sup> have semantics according to claim 1 among a formula).

[Claim 4] General formula (IC)

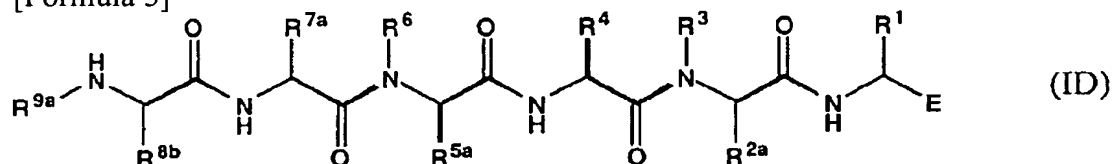
[Formula 4]



It is the compound shown by (E, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8b</sup>, and R<sup>9a</sup> have semantics according to claim 1 among a formula).

[Claim 5] General formula (ID)

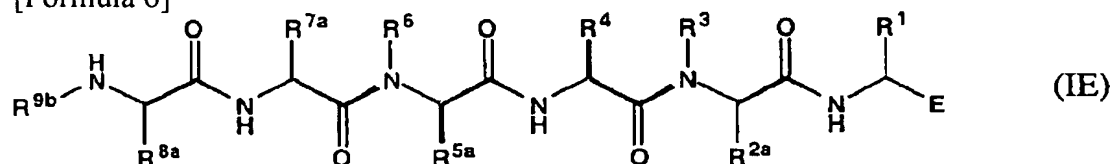
[Formula 5]



It is the compound shown by (E, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8b</sup>, and R<sup>9a</sup> have semantics according to claim 1 among a formula).

[Claim 6] General formula (IE)

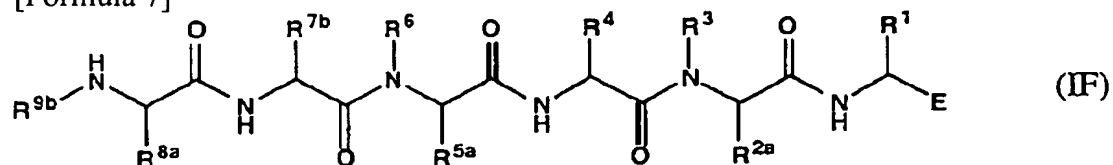
[Formula 6]



It is the compound shown by (E, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8a</sup>, and R<sup>9b</sup> have semantics according to claim 1 among a formula).

[Claim 7] General formula (IF)

[Formula 7]



It is the compound shown by (E, R1, R2a, R3 and R4, R5a, R6, R7b, R8a, and R9b have semantics according to claim 1 among a formula).

[Claim 8] The compound of claim 1-7 given in any 1 term with which R1 expresses low-grade alkyl or halo low-grade alkyl.

[Claim 9] The compound according to claim 8 with which R1 expresses fluoro-low-grade alkyl.

[Claim 10] The compound of claim 1 or the any 1 term publication of 3-9 as which R2 expresses low-grade alkyl.

[Claim 11] The compound of claim 1-10 given in any 1 term with which R3 expresses hydrogen.

[Claim 12] The compound of claim 1-11 given in any 1 term with which R4 expresses low-grade alkyl.

[Claim 13] The compound of claim 1-12 given in any 1 term with which R5 expresses aryl-low-grade alkyl.

[Claim 14] The compound of claim 1-13 given in any 1 term with which R6 expresses hydrogen.

[Claim 15] The compound of claims 1, 2, 5, and 6 and the any 1 term publication of 8-14 as which R7a expresses low-grade alkyl and carboxy-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl, or low-grade cycloalkyl.

[Claim 16] The compound of claims 1, 3, and 4 and the any 1 term publication of 7-14 as which R7b expresses nitro guanidino-low-grade alkyl, acetamide methylthio-low-grade alkyl, or low-grade alkyl sulfonyl-low-grade alkyl.

[Claim 17] The compound of claims 1, 2, and 3 and the any 1 term publication of 6-16 as which R8a expresses carboxy-low-grade alkyl, hydroxy-low-grade alkyl, or aryl-low-grade alkyl.

[Claim 18] The compound of claims 1, 4, and 5 and the any 1 term publication of 8-16 as which R8b expresses aryl-hetero aryl-low-grade alkyl.

[Claim 19] The compound of claims 1-5 and the any 1 term publication of 8-18 as which R9a expresses low-grade alkyl carbonyl, carboxy-low-grade alkyl carbonyl, or aryl carbonyl.

[Claim 20] The compound of claim 1 and the any 1 term publication of 6-18 as which R9b expresses hetero aryl carbonyl, hydroxy fluorenyl carbonyl, heterocyclyl carbonyl, hetero aryl carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, hetero aryl-low-grade alkyl carbonyl, or aryl-low-grade alkyl carbonyl.

[Claim 21] It is the compound of a formula (IA) according to claim 2. Following : 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- 4-trifluoro butyraldehyde; (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-(2, 6-dichloro benzyl)-L-tyrosyl] amino]- 4 and 4 -- And 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- 4-trifluoro butyraldehyde; (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-2-(3-thienyl)-L-alanyl] amino]- 4 and 4 -- since -- the compound chosen.

[Claim 22] It is the compound of a formula (IB) according to claim 3. Following : 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-(acetamide methyl)-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-3-(3-thienyl)-D-alanyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- philharmonic (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-D-TORIPUTO --]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-threo nil]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-(4-chloro-3-sulfamoyl benzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS)

[[N-[N-[N-[N-[N- (3-hydroxy-4 and 5-dimethoxybenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-; 1(RS) [[N-[N-[N-[N- (2-ethyl butyryl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde -- (N-acetyl-L-alpha-aspartyl)-S, S-dioxo-L-methionyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]-propyl boron acid; and 1(RS) [[N-[N-[N-[N- (-- N - acetyl - L-alpha - the aspartyl --) - S - [ (acetamide) -- methyl -- ] - L - the cysteinyl -- ] - two - methyl - L - phenyl -- alanyl -- ] - three - methyl - L - the valyl -- ] - L-leucyl -- ] -- amino -- ] - propyl -- a boron acid --; -- from -- choosing -- having -- a compound .

[Claim 23] It is the compound of a formula (IC) according to claim 4. Following : 1 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- 2 -- 4-dinitrophenyl-L-histidyl]-O-benzyl-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1(RS) [[N-[N-[N-[N2-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-O-benzyl-N6-(p-tosyl)-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- one (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- N-[N-[N-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 1(RS) [[N- [ -- 2 -- 4-dinitrophenyl-L-histidyl]-4-nitro-D-phenyl alanyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- N-[N-[N-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 1(RS) [[N- [ -- 2 -- 4-dinitrophenyl-L-histidyl]-D-2-phenyl glycyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; A 1(RS) [[N-[N-[N-[N2-[N-acetyl-O-benzyl-L-auction 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-O-benzyl-L-seryl]-S-benzyl-L-cysteinyl] -RU]-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[philharmonic [ N-[N-acetyl-O-benzyl-L-seryl]-D-TORIPUTO ]]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-MECHI Roux L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1(RS) [[N-[N-[N-[S[ N2-[N-acetyl-S and ]-dioxo-L-methionyl]-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron-acid; And 2 (RS) [[N-[N-[N-[N2- (N-acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- the compound chosen from 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde;

[Claim 24] It is the compound of a formula (ID) according to claim 5. Following : 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-S and S-dioxo-L-methionyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-S and S-dioxo-S-methyl-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-1- [N-[N-[N-[N-[N- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde; -- 2 (RS) -- [ -- (3-carboxy propionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde; -- and one (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-L-2-cyclohexyl glycyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid;

[Claim 25] It is the compound of a formula (IE) according to claim 6. Following : 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[4- (4-methylphenyl) butyryl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[3- (4-methyl benzoyl) propionyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2-[2- (2-methoxyethoxy) ethoxy acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (4-oxo--2-thioxo-3-thiazolysiny)] acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[3- (2-methyl-4-nitro-1-imidazolyl) propionyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (5-HEKISHI noil)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde; -- 2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (6-quinolyl) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (6-oxo--3-pyranil) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (1, 3-benzoJIOKI SOL-5-IRU) acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro

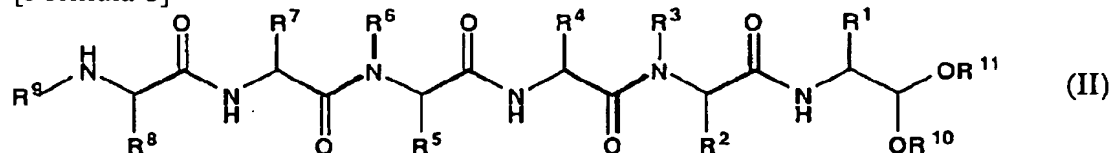
butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (5, 6-dihydro - 6 and 6-dimethyl - 4-oxo--4H-pyran-2-IRU) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2-naphthyl) acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 - 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-benzamide propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (1, 2, 3, 4-tetrahydro - 2, 4-dioxo-5-pyrimidinyl) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-methyl-2-TENOIRU)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (2-cyclohexyl acetyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-2 (RS) - (4-nitrophenyl) propionyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;1 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- Carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1 (6-oxo--6H-pyran-3-IRU) (RS) -- [[N-[N-[N-[N-[N-(4-acetamide butyryl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl -- a boron acid --; -- And 1 (-- RS --) -- [ -- [ -- N - [ -- N - [ -- N - [ -- N - [ -- N - [ -- N - (2-acetoxy acetyl) - L-alpha - the aspartyl -- ] - L-alpha - the glutamyl -- ] - two - methyl - L - phenyl -- alanyl -- ] - three - methyl - L - the valyl -- ] - L-leucyl -- ] -- amino -- ] -- propyl -- a boron acid --; -- from -- choosing -- having -- a compound -- .

[Claim 26] It is the compound of a formula (IF) according to claim 7. Following : 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2, 4, 6-trimethyl phenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (1H-benzotriazol-5-IRU) carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[4- (phenylcarbamoyl) - butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [ -- N-[N-[N- [ -- N-[N-[2- [ -- (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) thio] acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (2-chloro-3-pyridyl) carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-hydroxy-9-fluorenyl) carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (2-furoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde;2(RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2 (RS) - (4-nitrophenyl) propionyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2-chlorophenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- 4-trifluoro butyraldehyde; (2-ethoxy acetyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- And 2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- 4-trifluoro butyraldehyde; (3-fluoro-4-hydroxyphenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- since -- the compound chosen.

[Claim 27] The compound of claim 1-26 for using as matter [ activity / in therapy ] given in any 1 term.

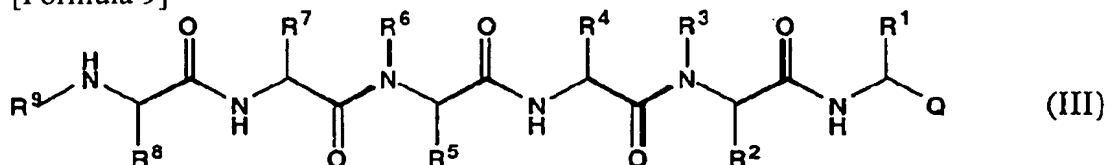
[Claim 28] If it deacetalizes and is required about the manufacture of the compound of a formula (I) whose :aE are the manufacture approach of the compound of claim 1-26 given in any 1 term, and expresses CHO, it is a general formula (II).

[Formula 8]

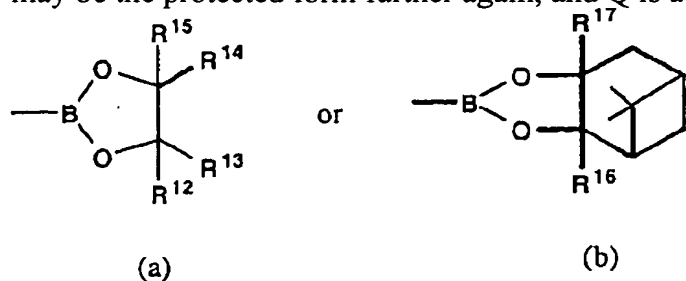


(R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, and R9 are subject [ to the proviso ] semantics according to claim 1 among a formula.) It has and the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of the existing arbitration are the protected form further again. R10 and R11 -- each low-grade alkyl -- expressing -

- if ring breakage of the ring is carried out and it is required about the manufacture of the compound of a formula (I) whose bE carry out deprotection of the acetal shown, or expresses B(OH)<sub>2</sub> -- a general formula (III) [ and ]  
[Formula 9]



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, and R<sub>9</sub> may have semantics according to claim 1 a condition [ the proviso ] among {type, the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of the existing arbitration may be the protected form further again, and Q is a formula [\*\* 10].



(-- a formula -- inside -- R -- 12 -- R -- 13 -- R -- 14 -- and -- R -- 15 -- respectively -- hydrogen -- or -- low-grade -- alkyl -- expressing -- and -- R -- 16 -- and -- R -- 17 -- each -- hydrogen -- or -- low-grade -- alkyl -- expressing --) -- a radical -- expressing --} -- a permutation -- JIOKI -- slowdown -- a loran -- deprotection - - carrying out -- and -- c -- a request -- it is -- if -- obtaining -- having had -- a formula -- (-- I --) -- acidity -- a compound -- a base -- a salt -- changing -- things -- containing -- an approach .

[Claim 29] The approach according to claim 28 by which the permutation JIOKI slowdown loran of a formula (III) with which the acetal of a formula (II) or Q expresses the radical of a formula (a) is combined with solid-phase-peptide-synthesis resin.

[Claim 30] The acetal shown by the formula (II) according to claim 28.

[Claim 31] The permutation JIOKI slowdown loran shown by the formula (III) according to claim 28.

[Claim 32] Physic which contains the compound of claim 1-26 given in any 1 term together with the pharmacological support which can suit.

[Claim 33] Use of the compound of claim 1-26 given [ for manufacture of the physic for anti-viruses ] in any 1 term.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to amino acid derivatives and those manufacture approaches. This invention relates to the use as the physic of the physic pharmaceutical preparation containing these derivatives, and these derivatives, especially physic for anti-viruses again.

[0002]

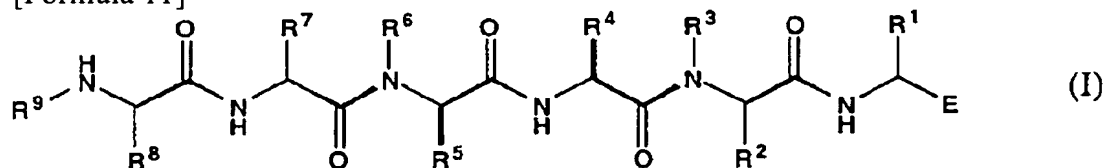
[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention checks the proteinase of the virus origin and aims at offering the compound which can be used in the treatment of the viral infection caused by a viral infection especially a hepatitis C virus, G mold hepatitis virus, and the Homo sapiens GB virus.

[0003]

[Means for Solving the Problem] The amino acid derivative offered by this invention is a general formula (I).

[0004]

[Formula 11]



[0005] (E expresses -CHO or -B(OH)<sub>2</sub> among a formula.;R1) Low-grade alkyl and halo low-grade alkyl, cyano-low-grade alkyl, low-grade-alkylthio-low-grade alkyl, Aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, hetero aryl-low-grade alkyl, the low-grade alkenyl, or low-grade alkynyl is expressed.;R2 R2a or R2b is expressed.;R2a Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, Carboxy-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, aminocarbonyl-low-grade alkyl, or low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl is expressed.;R2b Aryl-low-grade alkoxy-aryl-low-grade alkyl or hetero aryl-low-grade alkyl is expressed.;R3 Hydrogen or low-grade alkyl is expressed, or;R2 and R3 become together and the G or trimethylene permuted by HIDOROKISHI by the case is expressed.;R4 Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl, Carboxy-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, low-grade alkylthio-low-grade alkyl, Cyano-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, the low-grade alkenyl, aryl, or low-grade cycloalkyl is expressed.;R5 R5a or R5b is expressed.;R5a Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, Low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, Cyano-low-grade alkylthio-low-grade alkyl or low-grade cycloalkyl is expressed.;R5b Low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl is expressed.;R6 Hydrogen or low-grade alkyl is expressed and;R7 express R7a or R7b.;R7a Low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, carboxy-low-grade alkyl, Aryl-low-grade alkyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl, or low-grade cycloalkyl is expressed.;R7b Aryl-low-grade alkylthio-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkoxy-aryl-low-grade alkyl, Aryl-low-grade alkoxy carbonyl-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl carbonyl-low-grade alkyl, Nitro guanidino-low-grade alkyl, aryl sulfonyl-guanidino-low-grade alkyl, Low-grade alkyl sulfonyl-low-grade alkyl, acetamide methylthio-low-grade alkyl, aryl, or hetero aryl-low-grade alkyl is expressed.;R8 R8a or R8b is expressed and;R8a expresses low-grade alkyl and hydroxy-low-grade alkyl, carboxy-low-grade alkyl, or aryl-low-grade alkyl.;R8b Mercapto-low-grade alkyl, low-grade alkyl sulfonyl-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkoxy-low-grade alkyl, or aryl-hetero aryl-low-grade alkyl is expressed.;R9 R9a or R9b is expressed.;R9a Low-grade alkyl carbonyl, carboxy-low-grade alkyl-carbonyl, Aryl carbonyl, a low-



grade alkyl sulfonyl, an aryl sulfonyl, low-grade alkoxy carbonyl, or aryl-low-grade alkoxy carbonyl is expressed.; and R9b Aryl-low-grade alkyl carbonyl, hetero aryl-low-grade alkyl carbonyl, Arylamino carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, hetero aryl thio-low-grade alkyl carbonyl, Hetero aryl carbonyl, hydroxy fluorenyl carbonyl, hetero aryl carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkoxy-low-grade alkyl carbonyl, aryl carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkoxy-low-grade alkoxy-low-grade alkoxy-low-grade alkyl carbonyl, Aryl carbonylamino-low-grade alkyl carbonyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkyl carbonyl-low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl carbonyl, Low-grade alkyl carbonylamino-low-grade alkyl carbonyl, heterocyclyl carbonyl, Low-grade alkylcarbonyloxy-low-grade alkyl carbonyl, low-grade alkoxy carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, ; showing aryloxy-low-grade alkyl carbonyl, low-grade alkynyl carbonyl, or low-grade cycloalkyl carbonyl -- however R2, R5, R7, R8, and R9 express R2a, R5a, R7a, R8a, and R9a to coincidence, respectively -- there is nothing -- it is a salt with the base of the compound shown and the acid compound of a formula (I).

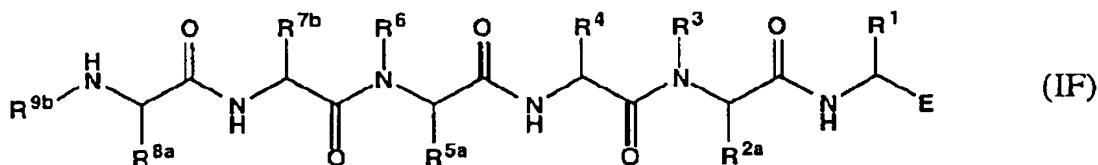
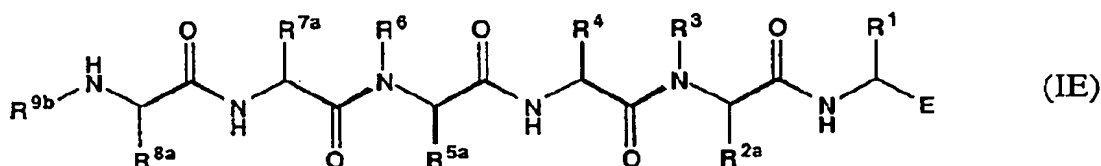
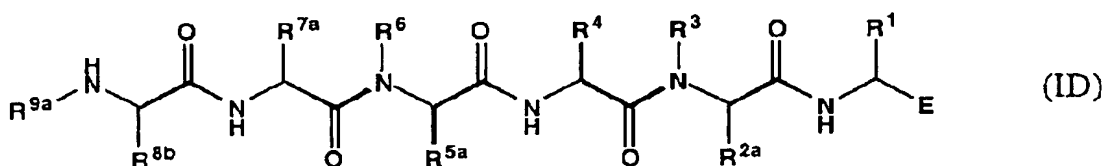
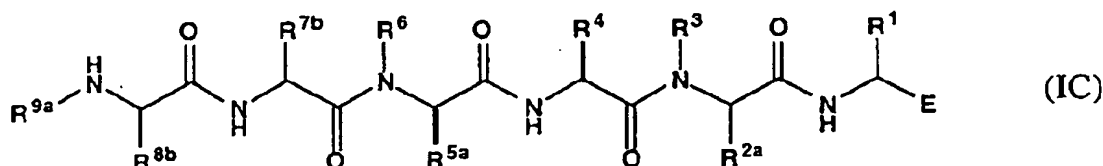
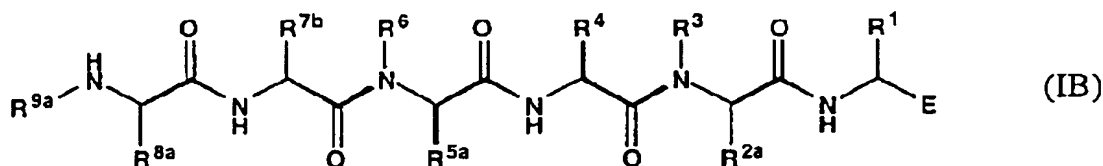
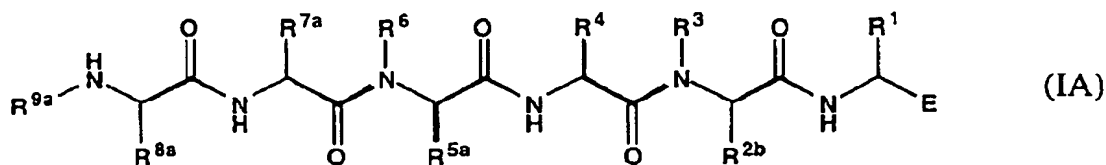
[0006] The compound of a formula (I) can check the proteinase of the virus origin, and it can be used for it in the treatment of the viral infection caused by a viral infection especially a hepatitis C virus, G mold hepatitis virus, and the Homo sapiens GB virus.

[0007]

[Embodiment of the Invention] when used by this detail letter, the vocabulary "low-grade alkyl" says the alkyl group of 1-7 straight chains which contain 1-4 carbon atoms preferably, or a branched chain, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec. butyl, tert. butyl, n-pentyl, neopentyl one, etc. The vocabulary "the low-grade alkenyl" means the alkenyl radical of the straight chain containing 2-7 carbon atoms, or a branched chain, for example, vinyl, an allyl compound, n-propenyl, n-butenyl, etc., and the vocabulary "low-grade alkynyl" means the alkynyl group of the straight chain containing 2-7 carbon atoms, or a branched chain, for example, propargyl, 5-hexynyl, 6-heptynyl, etc. The vocabulary "cycloalkyl" means the cycloalkyl radical containing 3-7 carbon atoms, for example, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl one. the vocabulary "low-grade alkoxy one" is the low-grade alkyl group defined by this detail in the letter until now, and it says what is combined through oxygen atom, for example, methoxy, and ethoxy \*\*n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso butoxy, tert. butoxy, etc. Vocabulary "aryl" is a monocycle type or a polycyclic-aromatics radical, for example, phenyl, naphthyl, etc., and one or more substituents which are not permuted or are chosen from a low-grade alkyl and low-grade alkoxy \*\* halo, i.e., fluoro, chloro, BUROMO or iodine, halo low-grade alkyl, for example, trifluoromethyl, hydroxy \*\* sulfamoyl, and an acetamide permute. The vocabulary "hetero aryl" is the aromatic series heterocycle type machine of 5- or 6-member, and it permutes like the aryl group which is carrying out bends condensation as a hetero atom at arbitration, including N, O, and/or S or which was defined as arbitration above. A furil, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzofuranyl one, benzothienyl, quinolyl, iso quinolyl, the indolyl, etc. are the examples of a hetero aryl group. the aryl group which said the heterocycle type machine of 5- of partial saturation, or 6-member partially, and it is carrying out bends condensation as a hetero atom at arbitration, including N, O, and/or S, or defined it as the vocabulary "heterocyclyl" above at arbitration or it was saturated -- the same -- and/or, OKISO -- and/or, thioxo permutes. The example of a heterocyclyl radical is thiazolysynyl, 1, 2 and 3, 4-tetrahydro pyrimidinyl, hexahydro pyrimidinyl, 5, and 6-dihydropyranyl etc. If the aforementioned definition probably has independent them, it being combined with the further unit or two or more further radicals, and being applied to each radical as like will be understood.

[0008] The following groupoids of the compound of a formula (I) : [0009]

[Formula 12]



[0010] (-- the inside of a formula, E, R1, R2a and R2b, and R3, R4 and R5 -- a, R6, R7a, R7b, R8a, R8b, R9a, and R9b have above semantics.) -- it is desirable.

[0011] In a formula (I) and (IA)-(IF), R1 expresses low-grade alkyl or halo low-grade alkyl, especially fluoro-low-grade alkyl preferably. R2a expresses low-grade alkyl preferably. R3 expresses hydrogen preferably. R4 expresses low-grade alkyl preferably. R5a expresses aryl-low-grade alkyl preferably. R6 expresses hydrogen preferably. R7a expresses low-grade alkyl and carboxy-low-grade alkyl, aryl-low-grade alkyl, low-grade cycloalkyl-low-grade alkyl, or low-grade cycloalkyl preferably. R7b expresses nitro guanidino-low-grade alkyl, acetamide methylthio-low-grade alkyl, or low-grade alkyl sulfonyl-low-grade alkyl preferably. \*\* desirable about R8a is carboxy-low-grade alkyl, hydroxy-low-grade alkyl, or aryl-low-grade alkyl. R8b is aryl-hetero aryl-low-grade alkyl preferably. Preferably, R9a expresses low-grade alkyl carbonyl, carboxy-low-grade alkyl carbonyl, or aryl carbonyl. R9b expresses hetero aryl carbonyl, hydroxy fluorenyl carbonyl, heterocyclyl carbonyl, hetero aryl carbonyl-low-grade alkyl carbonyl, hetero aryl-low-grade alkyl carbonyl, or aryl-low-grade alkyl carbonyl preferably.

[0012] A formula (IA) - The example of the desirable compound applicable to (IF) :type (IA) :2 (RS) [[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-(4-trifluoro butyraldehyde; (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-(2, 6-dichloro benzyl)-L-tyrosyl] amino]- 4 and 4 -- And 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-(3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-

valyl]-2-(3-thienyl)-L-alanyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde [0013] A formula (IB) :2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-(acetamide methyl)-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-3-(3-thienyl)-D-alanyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- philharmonic (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-D-TORIPUTO --]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-threo nil]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (4-chloro-3-sulfamoyl benzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (4-acetamide benzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-hydroxy-4 and 5-dimethoxybenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- ;1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (2-ethyl butyryl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde -- (N-acetyl-L-alpha-aspartyl)-S, S-dioxo-L-methionyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl - L-valyl]-L-leucyl] amino]-propyl boron acid; and 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (-- N - acetyl - L-alpha - the aspartyl --) - S - [ (acetamide) -- methyl -- ] - L - the cysteinyl -- ] - two - methyl - L - phenyl -- alanyl -- ] - three - methyl - L - the valyl -- ] - L-leucyl -- ] -- amino -- ] - propyl -- a boron acid -- [ -- 0014 -- ] Formula (IC) : 1 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- 2 -- 4-dinitrophenyl-L-histidyl]-O-benzyl-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1(RS) [[N-[N-[N-[N2-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-O-benzyl-N6-(p-tosyl)-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- one (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- N-[N-[N-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 1(RS) [[N- [ -- 2 -- 4-dinitrophenyl-L-histidyl]-4-nitro-D-phenyl alanyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1- N-[N-[N-[N-acetyl-1- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 1(RS) [[N- [ -- 2 -- 4-dinitrophenyl-L-histidyl]-D-2-phenyl glycy]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; A 1(RS) [[N-[N-[N-[N2-[N-acetyl-O-benzyl-L-auction 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-O-benzyl-L-seryl]-S-benzyl-L-cysteinyl] - RU]-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; -- 1(RS) [[N-[N-[N-[philharmonic [ N-[N-acetyl-O-benzyl-L-seryl]-D-TORIPUTO ]]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-MECHI Roux L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1(RS) [[N-[N-[N-[S[ N2-[N-acetyl-S and ]-dioxo-L-methionyl]-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron-acid; and 2(RS) [[N-[N-[N-[N2-(N-acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde. [0015] A formula (ID) :2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-S and S-dioxo-L-methionyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-S and S-dioxo-S-methyl-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-1- [N-[N-[N-[N-[N- (2,4-dinitrophenyl) -L-histidyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde; -- 2 (RS) -- [ -- (3-carboxy propionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-

methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde; -- and one (RS) -- [[N-[N-[N-[N-[N-acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-L-2-cyclohexyl glycy]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl -- a boron acid .

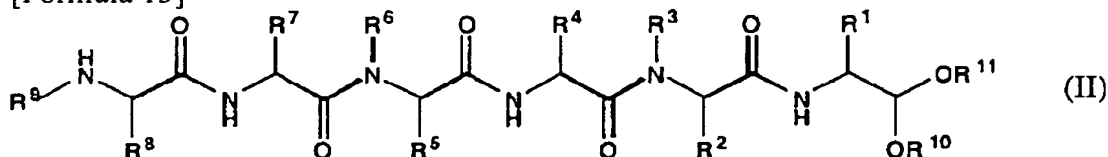
[0016] A formula (IE) :2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[4- (4-methylphenyl) butyryl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[3- (4-methyl benzoyl) propionyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2-[2- (2-methoxyethoxy) ethoxy acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (4-oxo--2-thioxo-3-thiazolysiny)] acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[3- (2-methyl-4-nitro-1-imidazolyl) propionyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (5-HEKISHI noil)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde; -- 2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (6-quinolyl) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (6-oxo--3-pyranyl) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (1, 3-benzoJIOKI SOL-5-IRU) acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (5, 6-dihydro - 6 and 6-dimethyl - 4-oxo--4H-pyran-2-IRU) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2-naphthyl) acetyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-benzamide propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (1, 2, 3, 4-tetrahydro - 2, 4-dioxo-5-pyrimidinyl) carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-methyl-2-TENOIRU)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (2-cyclohexyl acetyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2 (RS) - (4-nitrophenyl) propionyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;1 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- Carbonyl]-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid; 1 (6-oxo--6H-pyran-3-IRU) (RS) -- [[N-[N-[N-[N-[N- (4-acetamide butyryl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl -- a boron acid --; -- and 1(RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (2-acetoxy acetyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl -- a boron acid .

[0017] A formula (IF) :2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2, 4, 6-trimethyl phenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (1H-benzotriazol-5-IRU) carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[4- (phenylcarbamoyl) - butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [ -- N-[N-[N- [ -- N-[N-[2- [ -- (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) thio] acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (2-chloro-3-pyridyl) carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-hydroxy-9-fluorenyl) carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (2-furoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde;2(RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2 (RS) - (4-nitrophenyl) propionyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde;2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2-chlorophenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-

methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde; 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- 4-trifluoro butyraldehyde; (2-ethoxy acetyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- And 2 (RS) -- [ -- N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (3-fluoro-4-hydroxyphenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde [0018] According to the approach offered by this invention, the salt with the base of the compound of the above-mentioned formula (I) and the acid compound of a formula (I) is a general formula (II), if it deacetalizes and is required about the manufacture of the compound of a formula (I) whose aE expresses CHO.

[0019]

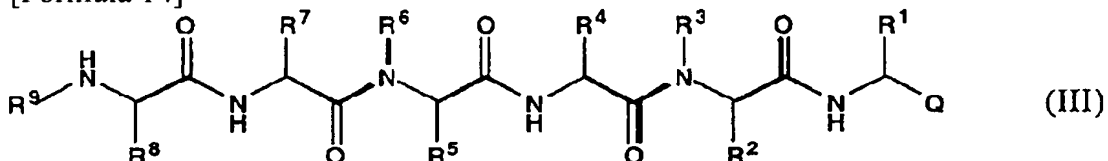
[Formula 13]



[0020] (Although R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, and R<sup>9</sup> have above semantics among a formula) However, the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of the existing arbitration are the protected form. R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> -- each low-grade alkyl -- expressing -- if ring breakage of the ring is carried out and it is required about the manufacture of the compound of a formula (I) whose bE carry out deprotection of the acetal shown, or expresses B(OH)<sub>2</sub> -- a general formula (III) [ and ]

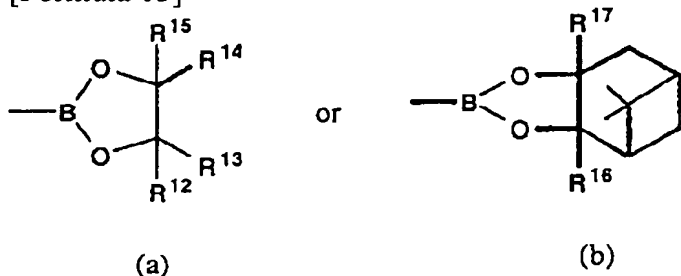
[0021]

[Formula 14]

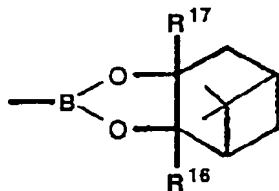


[0022] The carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of the arbitration which exists although R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, and R<sup>9</sup> have above semantics may be the protected form among {type, and Q is a formula [0023].

[Formula 15]



(a)



(b)

[0024] (-- the inside of a formula, and R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> -- hydrogen or low-grade alkyl is expressed, respectively --) -- it is manufactured by changing into a salt with a base the acid compound of the formula (I) which carried out deprotection of the permutation JIOKI slowdown loran showing a radical of}, and was obtained when it was c request.

[0025] the carboxy group which the carboxy group, hydroxy group, and aminocarbonyl radical which were protected existed in the acetal initiation matter of a formula (II), and was protected by the conventional protective group by which they were known from peptide chemistry since it existed in the permutation JIOKI slowdown loran initiation matter of a formula (III), and a hydroxy group -- and it is an aminocarbonyl radical, respectively. Especially R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, and/or R<sup>9</sup> tert-butoxycarbonyl-low-grade alkyl can be preferably expressed as protected carboxy. R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, and/or R<sup>9</sup> Low-grade alkyl O-tert. butyl ether can be preferably expressed as protected aminocarbonyl [ by which R<sup>2</sup> was preferably protected in trityl aminocarbonyl-low-grade alkyl by the ability carrying out hydroxy \*\* and expressing ]-low-grade alkyl.

[0026] Although R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> express methyl preferably, respectively, according to the acetal of a formula

(II), and the embodiment a of the approach by this invention, deacetalization can be performed by the well-known approach in itself. This is equally performed simple trifluoroacetic acid or by using a strong acid under existence of an inactive organic solvent (for example, dichloromethane) like halogenated aliphatic hydrocarbon, and existence of water. Appropriately, deacetalization is about performed at a room temperature. When the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical which were protected exist in the acetal initiation matter, these are converted into the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of isolation under deacetalization conditions.

[0027] According to deformation of the embodiment a of the approach by this invention, the acetal initiation matter of a formula (II) is combined with solid-phase-peptide-synthesis resin. In this case, cleavage from resin is performed under the conditions used for deacetalization.

[0028] According to the permutation JIOKI slowdown loran of a formula (III) with which Q expresses the radical of a formula (a), and the embodiment b of the approach according [ ring breakage ] to this invention although R12, R13, R14, and R15 express methyl preferably, respectively, it can carry out by the well-known approach in itself. Ring breakage is equally performed simple trifluoroacetic acid or by using a strong acid for the bottom of existence of an inactive organic solvent, for example, halogenated aliphatic hydrocarbon like dichloromethane, and arbitration under existence of water. Appropriately, ring breakage is about performed at a room temperature. When the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical which were protected exist in the permutation JIOKI slowdown loran initiation matter, these are converted into the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of isolation under ring breakage conditions.

[0029] According to the permutation JIOKI slowdown loran of a formula (III) with which Q expresses the radical of a formula (b), and the embodiment b of the approach according [ ring breakage ] to this invention although either R16 or R17 express hydrogen and another side expresses methyl especially, it can carry out by the conventional approach. Simple, the sodium periodate in periodic acid especially alkali-metal periodic acid, and the aquosity-organic nature medium buffer-ized especially is appropriately used for ring breakage at a room temperature about, and it is performed. Conveniently, the medium consists of mixture of an inactive water-miscibility organic solvent, for example, an acetone, and an ammonium acetate water solution. In itself, any protected carboxy groups which exist in the permutation JIOKI slowdown loran initiation matter, a hydroxy group, and/or an aminocarbonyl radical are well-known approaches, for example, deprotection is carried out by the processing before the ring breakage by trifluoroacetic acid.

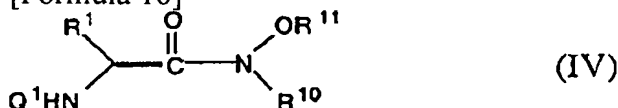
[0030] According to deformation of the embodiment b of the approach by this invention, the permutation JIOKI slowdown loran of a formula (III) with which Q expresses the radical of a formula (a) is combined with solid-phase-peptide-synthesis resin. Typically, this association is combined with resin by amide association through alkyl groups R12, R13, R14, or R15. Cleavage from resin is performed under the conditions used in the embodiment b of this approach.

[0031] According to the embodiment c of this approach, the acid compound of a formula (I) is convertible into a salt with basic amino acid like a salt with a base, for example, sodium salt, an alkali-metal salt like potassium salt, a calcium salt or an alkaline earth metal salt like magnesium salt, a salt (for example, N-ethyl piperidine, procaine, or a salt with an amine like dibenzylamine) with an organic base, an arginine, or a salt with a lysine. Formation and isolation of such a salt can be performed according to a well-known approach in itself.

[0032] The acetal initiation matter of a formula (II) is new, and also forms the purpose of this invention. They are general formulas (IV) first, for example.

[0033]

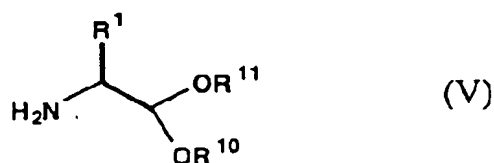
[Formula 16]



[0034] Hydronalium KISAMETO shown by (R1, R10, and R11 have above semantics among a formula, and Q1 expresses an amino protective group, for example, tert. butoxycarbonyl) is returned with hydrogenation aluminum alkali metal, for example, a lithium aluminum hydride, a product is processed with a hydrogen chloride methanol solution, and it is a general formula (V).

[0035]

[Formula 17]



[0036] It can prepare by whether the hydrochloride of the compound shown by (R1, R10, and R11 have above semantics among a formula) is given, then this is given to continuous coupling with each amino acid, or the fragmentation obtained between such continuous coupling is given to the further coupling with the peptide derivative of suitable die length. Or coupling of the compound of a formula (V) can be carried out to a suitable PENTA peptide.

[0037] The aforementioned coupling reaction is an approach well-known in itself by peptide chemistry. Simple as mentioned above, the amino group of the arbitration which reaches and exists by Fmoc [(9-fluorenyl) methoxycarbonyl] Each amino acid [ which was protected appropriately ] or G, tree, and tetrapod - or a PENTA peptide is used. It is under existence of hydroxy benzotriazol, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride, and N-methyl morpholine, and can carry out in an inactive organic solvent, for example, halogenated hydrocarbon like dichloromethane.

[0038] Hydronalium KISAMETO of a formula (IV) required for preparation of the acetal initiation matter shown by the formula (II) is the analog of the well-known compound which can be prepared by the approach similar to receiving a well-known compound or a well-known compound.

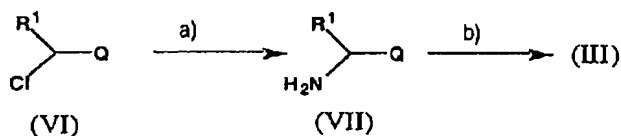
[0039] The acetal initiation matter shown by the formula (II) is also compoundable from the compound of the formula on solid-phase-peptide-synthesis resin (V) again. This procedure is well-known and the detail is indicated by Forth International Symposium on Solid Phase Synthesis and Combinatorial ChemicalLibraries, Edinburgh, and the handbook of 1995.

[0040] The permutation JIOKI slowdown loran of a formula (III) used as initiation matter in the embodiment b of the approach by this invention is new, and forms the further purpose of this invention.

They are : [0041] which is illustrated by the following schemes A (it is here and R1 and Q have above semantics), makes, and is prepared.

[Formula 18]

スキームA



[0042] If Scheme A is observed, at Process a, the compound of a formula (VI) is made to react in an alkali-metal screw [Tori (low-grade alkyl) silyl] amide, for example, a lithium screw (trimethylsilyl) amide, and an inactive organic solvent (for example, diethylether or a tetrahydrofuran) like the ether, subsequently, it will process with strong acid, for example, trifluoroacetic acid, and the compound of a formula (VII) will be obtained.

[0043] At Process b, the compound of a formula (VII) by continuous coupling of a PENTA peptide and each amino acid The fragmentation obtained between continuous coupling with the peptide derivative of carrying out coupling or the desired die length as mentioned above by the amino group of the arbitration which exists by Fmoc It converts into the compound of a formula (III) by either by carrying out coupling to the amino acid or peptide which is protected appropriately and which is used. These coupling reactions can be performed using the peptide of the gestalt of the mixed anhydride which is an approach well-known in itself in peptide chemistry, for example, was formed by low-grade alkyl halo formate like for example, amino acid or isobutyl chloro formate by performing coupling under existence of a suitable base (the 3rd class organic base like N-methyl morpholine).

[0044] Permutation dioxo BORORAN of the formula (III) which is obtained by the aforementioned coupling and has the protective group on the substituent by R2, R4, R5, R7, R8, and/or R9 Are the conventional approach, for example, deprotection is alternatively carried out using trifluoroacetic acid. On the other hand, the carboxy group, hydroxy group, and/or aminocarbonyl radical of isolation can be used as the corresponding compound which it has on each substituent, holding the protected boron acid part which is shown by Q. These compounds by which deprotection was carried out alternatively are activity also as an

inhibitor of the proteinase of the virus origin, and can be used in the treatment of a viral infection again like the compound of a formula (I).

[0045] The compound of a formula (VI) is for example, general formula C12 CH-Q. (VIII)

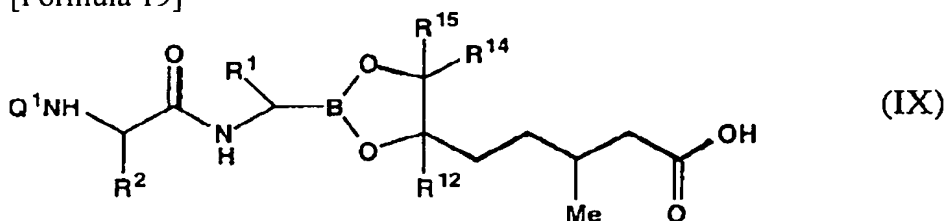
it is shown by (Q has above semantics among a formula), and can prepare by the reaction with the compound shown by formula R1-MgHal (the inside of a formula, and R1 -- above semantics -- having -- and Hal -- a halogen -- a bromine is expressed preferably) from what is a well-known compound or is the analog of a well-known compound. A reaction is performed under the conditions of daily use of a Grignard reaction in an inactive organic solvent like the ether (for example, diethylether or a tetrahydrofuran). When Q expresses the radical of a formula (b), a reaction is performed under existence of a zinc chloride.

[0046] The compound of a formula (VI) with which R1 expresses BUROMO-low-grade alkyl or fluoro-low-grade alkyl, and Q expresses the radical of a formula (a) For example, hydroboration of the BUROMO - or fluoro-low-grade alkene (for example, 3-BUROMO propene or 3-fluoro propene) is carried out. It is the diol (R12, R13, R14, and R15 among a formula) of formula R12R13C(OH)-C(OH) R14R15 about a hydroboration product. 2-(BUROMO - or fluoro-low-grade alkyl)- made react with 2, the 3-dimethyl -2, and 3-butanediol and obtained for example, it had above semantics -- with dichloromethane 1, 3, and 2-JIOKI slowdown loran It can prepare by making it react under lithium diisopropylamine existence. It can be used for hydroboration without a solvent at the rising temperature, for example, about 100 degrees C, an approach, for example, boron acid phenyl, in ordinary use, or it can perform it by processing by trimethylamine N-oxide after that under existence of the cyclohexene in an inactive organic solvent like dimethoxyethane using borane-dimethyl sulfide complex at about 0 degree C.

[0047] Permutation dioxo BORORAN of the formula (III) to which Q expresses the radical of a formula (a) is compoundable also on solid-phase-peptide-synthesis resin again. For example, 4-methyl benzhydryl resin is a general formula (IX).

[0048]

[Formula 19]

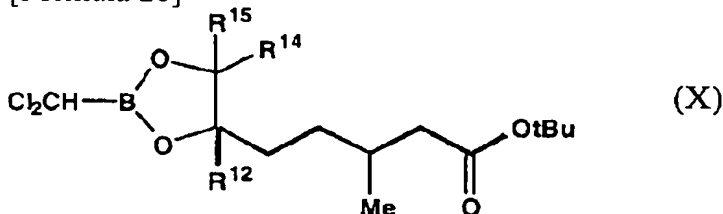


[0049] It can be made to be able to react with the dioxo BORORANIRU-valeric acid shown by (R1, R2, R12, R14, R15, and Q1 have above semantics among a formula), and this product can be converted into the initiation matter combined with required resin by coupling of continuous deprotection and the protected amino acid.

[0050] The compound of a formula (IX) is tert.-butyl 6 and 7-dihydroxy. - It is the general formula (X) which 3, 6, and 7-Tori (low-grade alkyl)-6-OKUTENOETO was made to react with dichloro MECHIRUJI isopropoxy borane, and was obtained.

[0051]

[Formula 20]

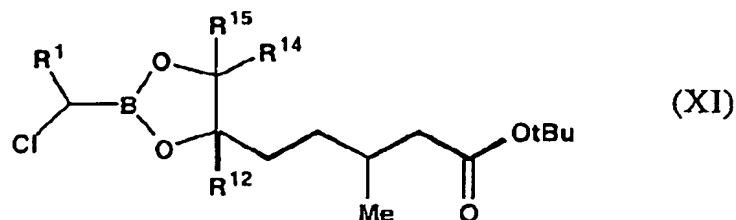


[0052] the general formula (XI) which was made to carry out condensation of the compound shown by (R12, R14, and R15 have above semantics among a formula) to the compound shown by formula R1MgHal (the inside of a formula, and the semantics of the above [ R1 ] -- having -- Hal -- a halogen -- a bromine is expressed preferably) under the conditions of a Grignard reaction, and was obtained

[0053]

[Formula 21]

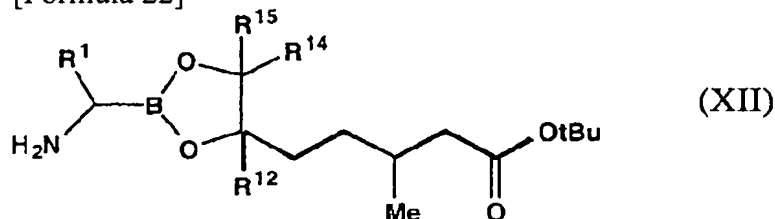




[0054] It is the general formula (XII) which the compound shown by (R1, R12, R14, and R15 have above semantics among a formula) was made to react with an alkali-metal screw [Tori (low-grade alkyl) silyl] amide, and was obtained.

[0055]

[Formula 22]



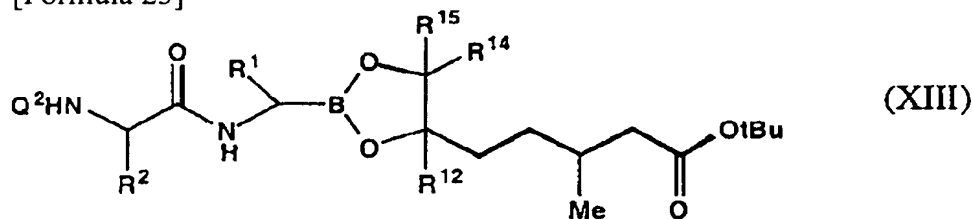
[0056] It is a general formula (XIII) about the compound shown by (R1, R12, R14, and R15 have above semantics among a formula).

Q2HN-CH(R2)-COOH (XIII)

It is the general formula (XIII) made react with the amino acid from which (R2 has above semantics among a formula, and Q2 expresses Fmoc) was protected and obtained.

[0057]

[Formula 23]



[0058] It can prepare simple by deesterifying the compound of (R1, R2, R12, R14, R15, and Q2 have above semantics among a formula).

[0059] As reference was made previously, the salt with the base of the compound of a formula (I) and the acid compound of a formula (I) is the inhibitor of the protease of the virus origin. The activity over such a protease, i.e., a HCV protease, is : [0060] which can be proved using the following assays. The nucleotide sequence of the manifestation plasmid of \*\*\*\*\* of the plasmid for the manifestation by E.coli of a MBP-NS3"Gly12-NS4A enzyme is given to SEQ ID NO:1 attached to this specification, and the amino acid sequence which is the manifestation product is given to SEQ ID NO:2 attached to this specification. It is New England Biolabs and Inc. (32 Tozer Rd., Beverly, MA USA). It is carrying out based on pMAL YO-c2 supplied vector. The principle of construction is creating the in frame fusion object of the maltose binding protein (MBP) gene supplied by pMAL-c2 vector and the array of a HCV genome indispensable to NS3 proteinase activity. These HCV arrays were inserted between the EcoRI part of pMAL-c2 polylinker, and the HindIII part (the array shown in SEQ ID NO:1 is the 2695th place and the 3556th place, respectively). [0061] It is a HCV array Bartenschlager et al. and 1993 (Journal of Virology, 67, 3835-3844) It guided from the plasmid pDS 3348-4045 and pBFK 3348-6062 which were indicated. The field which includes NS3 proteinase domain (amino acid 1007-1219) and a NS4A domain (amino acid 1658-1711) was isolated, and it inserted in pMAL-c2 vector using the standard DNA recombination technique including PCR magnification of a required array. Between NS3 and a NS4A domain, the linker field (the 3343-3390th place; amino acid 606-621) was built using the synthetic oligonucleotide. The transformation of the E.coli (1061 shares of MCs) cell was carried out using the obtained plasmid, and the manifestation of a MBP-NS3"Gly12-NS4A enzyme was guided as follows.

[0062] E.coli (1061 shares of MCs) which carried out the transformation by the proteinic manifestation and

the plasmid of the purification above was proliferated at 37 degrees C by the Luria broth containing ampicillin (100microg/(ml)). The cell was proliferated until the absorbance in 600nm amounted to 0.5, the isopropyl thiogalactoside of 1mM was added and the enzyme manifestation was guided by carrying out an incubation at 37 degrees C for further 3 hours. The cell was extracted according to centrifugal separation and it saved at -80 degrees C.

[0063] The pellet from the bacteria culture of 4L was re-suspended with the E.coli bacteriolysis buffer solution (150mM NaCl, 1mM EDTA and 20 mM Tris-HCl containing 10mM dithiothreitol, pH7.5), and lysis was attained by letting an French press pass twice. the clear supernatant liquid obtained according to centrifugal separation (for 18,000g and 30 minutes) -- next, it applied to the amylose resin column (4x1cm) (New England Biolabs) which equilibrated by ice-cooling 50 mM Tris-HCl containing 200mM NaCl, 1mM dithiothreitol, and 5% glycerol, and pH8.5. The equilibration buffer solution fully washed this column, and united protein was eluted using the equilibration buffer solution containing 10mM maltose. 1ml fractions were collected, the fraction containing an enzyme was pooled, and it saved at -80 degrees C. Assay of the enzyme concentration was carried out by the approach of M.B.Bradford, Analytical Biochemistry 1976, vol.72, and p.248.

[0064] An assay-type (I) compound (usually prepared as a stock solution of DMSO) The fluorescence substrate [NS4 A/B.F peptide which they quenched ( ) [ N-[4-[4- (Dimethylamino) Phenylazo] benzoZOIRU]-L-alpha-aspartyl-L-alpha-glutamyl-L-methionyl-L-alpha-glutamyl-L-alpha-glutamyl-L-cysteinyl-L-alanyl - L - Seryl-L-histidyl-N5-[2- Ethyl]-L-glutamine amide;Wilkinson et al., Society for General Microbiology Meeting, (5-sulfo-1-naphthyl amino) About the capacity which checks the cleavage of University of Warwick, England, 28 March, and 1996] Based on NS4A / 4B cleavage part by enzyme MBP-NS3"Gly12-NS4A, assay was carried out as follows on the microtiter plate.

[0065] The enzyme (0.4-0.6microg) was added into the mixture (last capacity 200microl) which contains 50mM Tris HCl (pH8.5) together with 1mM NaCl, 0.1mM EDTA, 1mM dithiothreitol, and the trial compound of the formula (I) added so that it might prepare 0.1% as a Triton X-100 or 10microM NS4 A/B.F peptide and a stock solution of DMSO and the last concentration of DMSO might become 10%. The incubation of the obtained mixture was carried out for 60 minutes at the room temperature, and the reaction was suspended by addition of the 2M orthophosphoric acid 2 hydrogen sodium of 100microl. Millipore Cytofluor 2350 estimated advance of a reaction using the excitation wavelength of 360nm, and the luminescence wavelength of 530nm. Reduction of the fluorescence under existence of an inhibitor was measured and it plotted to inhibitor concentration. The inhibitor concentration which causes 50% of reduction (IC50) was calculated by manual graphic analysis. The result obtained by the aforementioned assay about the typical compound of a formula (I) is shown in the following tables.

[0066]

[Table 1]

表

式 I の化合物	HCV プロテイナーゼ IC <sub>50</sub> (μmol/l)
A	0.2
B	0.11
C	0.044
D	0.14
E	0.23
F	0.02

[0067] Compound : A= 2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde B=2 (RS) [[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde C=2 (RS) [[N-[N-[N-[N2- [N-[N-[N-[N-[N- (N-acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde D= 2 (RS) -- [ -- [N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde E= 1 (RS) -- [ -- the (4-acetamide butyryl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] propyl boron acid F= 2 (RS) -- [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-hydroxy-9-fluorenyl) carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde

[0068] The salt with the base of the compound of a formula (I) and the acid compound of a formula (I) can be used as for example, physic pharmaceutical preparation as physic. this physic pharmaceutical preparation -- the gestalt of a tablet, a covering tablet, a sugar-coated tablet, \*\* gelatin and a \*\* gelatine capsule, a solution, an emulsion, or suspension -- taking orally ---like -- for example, the gestalt of a pernasal spray -- a nasal cavity ---like -- for example, the gestalt of a suppository -- \*\* from the rectum -- a medicine can be prescribed for the patient by \*\*\*\* like. However, they may be parenterally prescribed for the patient with the gestalt of an injection solution again, for example.

[0069] The compounds and those aforementioned salts of a formula (I) are pharmacologically processible together with inactive organic or inorganic support for manufacture of physic pharmaceutical preparation. A lactose, corn starches or those derivatives, talc, stearin acid, or its salt can be used as such support for a tablet, a covering tablet, a sugar-coated tablet, and \*\* gelatine capsules. Although the support suitable for a \*\* gelatine capsule is based on; which is vegetable oil, a wax, a fat, a semisolid, liquid polyol, etc., however the property of an active ingredient, in the case of a \*\* gelatine capsule, support is not usually needed. The support suitable for manufacture of a solution and syrup is water, polyol, a sucrose, invert sugar, a glucose, etc. The support suitable for a suppository is the oil which is nature or was stiffened, a wax, a fat, a half-liquid, or liquid polyol.

[0070] This physic pharmaceutical preparation can also contain the salt, the buffer, masking reagent, or anti-oxidant for changing preservatives, a solubilizing agent, a stabilizing agent, a wetting agent, an emulsifier, sweeteners, a coloring agent, a flavoring, and osmotic pressure again. They are [0071] which can contain other matter which is worthy in therapy again. Like [ the physic which contains a salt with the base of the compound of a formula (I), or the acid compound of a formula (I) together with the pharmacological support of compatibility ] such a medicinal manufacture approach, it is the purpose of this invention, and if the approach is these one or more compounds or a salt, and a request, it includes generating the matter which is worthy like a therapy of one or more others in the gestalt of a crude drug together with the pharmacological support of compatibility.

[0072] As mentioned above, the salt with the base of the compound of a formula (I) and the acid compound of a formula (I) can be used as the matter [ activity / in therapy ], especially an anti-virus agent according to this invention. A dosage changes within a broad limit and, naturally it is made suitable [ dosage ] for each requirements in each specific case. Generally, in administration to an adult, about 3mg - about 3g of simple daily dosages should be about 10mg - 1g preferably. The dosage which divided even 1 time of a dosage is sufficient as a daily dosage, and further, the upper limit of the dosage described above may be exceeded, if it turns out that this is directed.

[0073] Finally, the use for the physic of a salt with the base of the compound of a formula (I) and the acid compound of a formula (I) and manufacture of especially anti-virus physic is also the purpose of this invention.

[0074]

[Example] 10.02g of examples 5-[4- of (0.006mmol) -- [ -- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-fluorenyl) methoxycarbonyl -- ] - two - methyl - L - phenyl -- alanyl -- ] - three - methyl - L - the valyl -- ] - L-leucyl -- ] - N - [ -- three -- three -- three - trifluoro - one -- (-- RS --) - (dimethoxymethyl) -- propyl -- ] -- amino -- ] -- methyl -- ] - three -- 0.7ml dimethylformamide/piperidine (4:1) were made to suspend 5-dimethoxy phenoxy]-N-(4-methyl-alpha-(RS)-phenyl benzyl) valeric amide-polystyrene complex, and it was agitated. After 5 minutes, after making resin discharge, 0.7ml dimethylformamide/piperidine (4:1) were made to re-suspend, and it agitated for 5 more minutes. Next, resin was made to discharge and it washed 5 times by 1.5ml dimethylformamide. Next, the 0.3ml dimethylformamide solution containing 0.028g (0.06mmol) N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is made to re-suspend resin. Next 0.019g dissolved in 0.3ml dimethylformamide The mixture of 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1 of (0.06mmol), 1 and 3, 3-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate, and 0.012g (0.12mmol) N-methyl morpholine was added. After agitating for 2 hours, resin was made to discharge and it washed 5 times by 1.5ml dimethylformamide. 1.5ml dimethylformamide/piperidine (4:1) were made to re-suspend resin, and it was agitated. Made resin discharge after 5 minutes, dimethylformamide/piperidine (4:1) was made to re-suspend, and it agitated for 5 more minutes. Next, resin was made to discharge and it washed 5 times by 1.5ml dimethylformamide. Next, the 0.3ml dimethylformamide solution containing a 0.025g (0.06mmol) N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L-alpha-aspartic acid is made to suspend resin. Next 0.019g dissolved in 0.3ml dimethylformamide The mixture of 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1 of (0.06mmol), 1 and 3, 3-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate, and 0.012g (0.12mmol) N-methyl morpholine was added. After agitating for 2 hours, resin was made to discharge and it washed 5 times by 1.5ml dimethylformamide. 1.5ml

dimethylformamide/piperidine (4:1) were made to re-suspend resin, and it was agitated. Made resin discharge after 5 minutes, dimethylformamide/piperidine (4:1) was made to re-suspend, and it agitated for 5 more minutes. Next, resin was made to discharge and it washed 5 times by 1.5ml dimethylformamide. The 0.3ml dimethylformamide solution containing 0.01g (0.06mmol) tert-butyl hydrogen succinate was made to suspend resin, and it was processed with the 0.019g [ which was dissolved in 0.3ml dimethylformamide ] (0.06mmol) mixture of 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, 3-tetramethyl URONIUM tetrafluoroborate, and 0.012g (0.12mmol) N-methyl morpholine. After agitating for 2 hours, resin was made to discharge, and it washed 5 times by 1.5ml dimethylformamide, next washed twice by 1.5ml dichloromethane. Resin was processed with 0.8ml trifluoroacetic acid/water (19:1), next it agitated for 30 minutes. Next, it was filtered and 0.8ml trifluoroacetic acid/water (19:1) washed. Next, the set trifluoroacetic acid / water mixture are evaporated with a vacuum centrifuge, 0.8ml an acetonitrile/water (1:1) were made to suspend residue, and it was made to freeze-dry. 2 [ 6.3g ] (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde (1:1 mixture of a diastereomer) was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 963.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0075] Starting material is the following, and was made and prepared.

i) 18g (60.0mmol) N and O-dimethyl 2(RS)-(tert-butoxy formamide)- 4, 4, and 4-trifluoro BUCHIROHIDOROKISAMETO was dissolved in the 230ml anhydrous tetrahydrofuran, and the solution was cooled at 0 degree C. Next, the tetrahydrofuran solution of 48ml (48mmol) 1M lithium aluminum hydride was dropped, maintaining temperature at 0 degree C. The reaction was stopped by dropping a saturation potassium-hydrogensulfate solution until it is set to pH1, agitating mixture for 10 minutes at 0 degree C, next maintaining temperature at less than 20 degrees C. The obtained white slurry was violently agitated for 30 more minutes, next it distributed to the aliquot of three equivalent diethylether. A saturation sodium chloride solution washes, and with sulfuric anhydride magnesium, it is made to dry, and the doubled diethylether fraction was filtered and was evaporated. Next, residue was dissolved in the 100ml anhydrous saturation hydrogen chloride methanol solution, and it was left at 4 degrees C overnight. Mixture was evaporated and residue was ground by dichloromethane. The filtration object was evaporated and residue was applied to 5% methanol, 3% acetic acid, and the silica gel chromatography using the dichloromethane which contains water 1.5% at elution. 8.80g 3, 3, and 3-trifluoro -2 (RS) -(dimethoxymethyl)- Propylamine hydrochloride was obtained as a white solid-state. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) delta: 2.60-2.96 (m, 2H), 3.49 (d, 6H), 3.57-3.69 (q, 1H), 4.66 (d, 1H), and 8.72 (br s, 3H).

[0076] ii) 5.6g (25.0mmol) 3, 3, and 3-trifluoro -2 (RS) -(dimethoxymethyl)- The 5.8g (27.5mmol) thoria SETOKISHI sodium borohydride was added into the churning mixture of the dichloromethane containing 4-[4-(ethoxycarbonyl) butoxy]-2 and 6-dimethoxy (propylamine hydrochloride, 3.65ml triethylamine, and 7.8g (25.0mmol)) benzaldehyde and 25g 3A molecular sieve. Filtration removed the molecular sieve 3 hours after. The aliquot of three equivalent saturation sodium bicarbonate solutions washed the filtration object, and it was made to dry with sulfuric anhydride magnesium, and filtered. Evaporation removed the solvent and the obtained orange oil was covered over the silica gel chromatography using the hexane which contains 60% of ethyl acetate in elution. 10.4g ethyl 5-[4-[[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-(dimethoxymethyl) propylamino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valerate was obtained as oil of thin orange. ; <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) delta: 1.25 (t, 3H), 1.78-1.87 (m, 4H) and 2.18-2.52 (m, 4H), 2.86-2.92 (m, 1H) and 3.33 (d, 6H), 3.77 (s, 6H), 3.81 (d, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.26 (d, 1H), and 6.18; (s, 2H) MS: m/e 482.2 [M+H]<sup>+</sup>, 504.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0077] iii) The 50ml anhydrous dichloromethane solution containing 6.6g (18.7mmol) N-[(9-fluorenyl) -methoxycarbonyl]-L-leucine and 9.7g (18.7mmol) 7-aza-benzotriazol-1-yloxy tris (pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate was agitated for 15 minutes at the room temperature. Next, 6.0g (12.4mmol) ethyl 5-[4-[[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-(dimethoxymethyl) propylamino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valerate and 4.3ml (24.8mmol) diisopropyl ethylamine were added into this mixture. After agitating at 25 degrees C overnight, diluted mixture with dichloromethane, and washed in order with water, 10% citric-acid solution, the saturation sodium-hydrogencarbonate solution, and the saturation sodium chloride, next it was made to dry with sulfuric anhydride magnesium, and filtered. Evaporation removed the solvent and residue was applied to the silica gel chromatography using the hexane which contains 30% of ethyl acetate in elution. 8.06g ethyl 5-[4-[[N-[N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-L-leucyl]-N-[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-(dimethoxymethyl) propyl] amino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valerate was obtained. ; MS: m/e 839.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 855.3 [M+K]<sup>+</sup>.

[0078] iv) 8.0g (9.8mmol) 5-[4-[[N-[N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-L-leucyl]-N-[3, 3, and 3-trifluoro-1

(RS)-(dimethoxymethyl) propyl] amino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valerate and a 40ml piperidine were dissolved in 145ml desiccation dichloromethane, and the solution was agitated for 30 minutes at the room temperature. Next, it was evaporated under the vacuum and residue was applied to the silica gel chromatography which used a methanol, 47.5% dichloromethane, and 47.5% hexane for elution 5% a methanol, 49% dichloromethane and 49% hexane, and after that 2%. 4.09g ethyl 5-[4-[[N-[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-dimethoxymethyl propyl]-N-(L-leucyl) amino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valerate was obtained as transparent hard oil. ; MS: m/e 595 [M+H].

[0079] v) The 70ml dichloromethane solution containing 2.76g (7.8mmol) N-[(9-fluorenyl) - methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valine, 1.60g (8.5mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride, and 1.60g (10.7mmol) N-hydroxy benzotriazol was agitated for 15 minutes at 0 degree C. Next, the 70ml dichloromethane containing 4.06g (7.1mmol) ethyl 5-[4-[[N-[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-(dimethoxymethyl) propyl]-N-(L-leucyl)-amino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valerate and 2.7ml (21.3mmol) N-ethyl morpholine was added there. After agitating at a room temperature overnight, 10% citric-acid solution, a saturation sodium-hydrogencarbonate solution, and a saturation sodium chloride solution wash mixture in order, and it was made to dry and was made to filter and evaporate with sulfuric anhydride magnesium. Residue was applied to the silica gel chromatography using the hexane which contains ethyl acetate in elution 35%. 6.11g ethyl 5-[4-[[N-[N-[N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3, 3, 3, and - trifluoro-1(RS)-(dimethoxy ethyl) propyl] amino] methyl]-3 and 5-dimethoxy-phenoxy] valerate was obtained as white foamy matter. ; MS: m/e 952.5 [M+Na], 968.5 [M+K].

[0080] vi) 5.8g ethyl 5-[4- of (6.3mmol) -- [ -- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-fluorenyl) methoxycarbonyl -- ] - three - methyl - L - the valyl -- ] - L-leucyl -- ] - N - [ -- three -- three -- three - trifluoro - one -- (-- RS --) - (dimethoxy ethyl) -- propyl -- ] -- amino -- ] -- methyl -- ] - three -- five - dimethoxy - phenoxy -- ] -- valerate -- And the 18ml piperidine was dissolved in 90ml dichloromethane, and the solution was agitated at the room temperature for 1 hour. Next, it was evaporated and residue was applied to the silica gel chromatography which used a methanol, 48.5% dichloromethane, and 48.5% hexane for elution 3%. 4.1 -- g -- ethyl -- five - [ -- four - [ -- [ -- N - [ -- three -- three -- three - trifluoro - one -- (-- RS --) - (dimethoxymethyl) - propyl -- ] - N - [ -- N - (3-methyl-L-valyl) - L-leucyl -- ] -- amino -- ] -- methyl -- ] - three -- five - dimethoxy -- phenoxy -- ] - valerate -- white -- foamy -- the matter -- \*\*\*\*\* -- obtaining -- having had . ; MS: m/e 708.6 [M+H], 730.5 [M+Na].

[0081] vii --) -- 4.0 -- g (5.7mmol) -- ethyl -- five - [ -- four - [ -- [ -- N - [ -- three -- three -- three - trifluoro - one -- (-- RS --) - (dimethoxymethyl) - propyl -- ] - N - [ -- N - (3-methyl-L-valyl) - L-leucyl -- ] -- amino - - ] -- methyl -- ] - three -- five - dimethoxy -- phenoxy -- ] - valerate -- 40 -- ml -- a methanol -- dissolving -- having made . Next, 2.4g (17.3mmol) potassium carbonate and 8.0ml water were added, and mixture was agitated for two days at the room temperature. Evaporation removed the solvent and residue was dissolved in 20ml water and 20ml dioxane. Next, the 2.9g (8.6mmol) N-[(9-fluorenyl) - methoxy-carbonyloxy]-succinimide was added, and mixture was agitated for 3 hours. Mixture was adjusted to pH3 by the citric acid 10%, next the aliquot of three equivalent dichloromethanes washed. The saturation sodium chloride solution washed the doubled organic layer, and it was made to dry with sulfuric anhydride magnesium, and filtered, and the filtration object was evaporated. Residue was applied to the silica gel chromatography using the dichloromethane which contains 4%tert-butyl methyl ether in elution. 5.12g 5-[4-[[N-[N-[N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-(dimethoxymethyl) propyl] amino] methyl]-3 and 5-dimethoxy phenoxy] valeric acid was obtained as white foamy matter. ; MS: m/e 870.8 [M+H-MeOH], 888.7 [M+H-CH3], and 889.7 [M-CH3] 902.7 [M+H] 924.7 [M+Na].

[0082] viii) 5.4g (5.4mmol) 4-methyl benzhydryl amineresin was expanded by 30ml dimethylformamide, the effluent of the superfluous solvent was carried out from resin, and it was washed twice by 20ml dimethylformamide / N-methyl morpholine (9:1) next. Next Resin 4.98g 5-[4- of (5.4mmol) -- [ -- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-fluorenyl) methoxycarbonyl -- ] - three - methyl - L - the valyl -- ] - L-leucyl -- ] - N - [ -- three -- three -- three - trifluoro - one -- (-- RS --) - (dimethoxymethyl) -- propyl -- ] -- amino -- ] -- methyl -- ] - three -- five - dimethoxy -- phenoxy -- ] -- a valeric acid -- And the 10ml dimethylformamide containing 1.74g (5.4mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, and 3-tetramethyl

URONIUMUTETORAFUROORO borate was made to re-suspend. 1.18ml (10.8mmol) N-methyl morpholine which 10ml dimethylformamide was made to dissolve there was added. Agitated the obtained mixture for 2 hours, resin was made to discharge, and it washed 5 times by 30ml dimethylformamide. Next, the 30ml dimethylformamide containing a 2.03ml (21.6mmol) acetic anhydride and 2.96ml (27mmol) N-methyl morpholine was made to re-suspend resin. Agitated this mixture for 30 minutes, next resin was made

to discharge, and it washed 5 times by 30ml dimethylformamide, respectively. 30ml dimethylformamide/piperidine (4:1) were made to re-suspend resin, and it was agitated. Made resin discharge after 5 minutes, the aforementioned dimethylformamide / piperidine mixture were made to re-suspend, and it agitated again for 5 more minutes. Resin was made to discharge and it washed 5 times by 30ml dimethylformamide.

[0083] ix) The 22ml dimethylformamide solution containing 3.2g (8.1mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, and 3-tetramethyl URONIUMU (N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-3-(2-methylphenyl)-L-alanine and 2.17g (6.75mmol)) tetrafluoroborate was added to the resin of Paragraph viii, and 1.5ml (13.5mmol) N-methyl morpholine was added continuously. Agitate mixture for 30 minutes and next resin was made to discharge, 30ml dichloromethane washed by 30ml dimethylformamide, and 30ml ethyl acetate washed twice by diethylether (2 times and 30ml) 5 times. After desiccation, 8.95g 5-[4- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-fluorenyl) methoxycarbonyl -- ] - two - methyl - L - phenyl -- alanyl -- ] - three - methyl - L - valyl]-L-leucyl]-N-[3, 3, and 3-trifluoro-1(RS)-(dimethoxymethyl)-propyl] amino] methyl] - three -- 5-dimethoxy phenoxy]-N -(4-methyl-alpha-(RS)-phenyl benzyl)- Valeric amide-polystyrene complex was obtained as a solid-state of light brown color (when it presumes by the quantum of the dibenzo fulvene in 301nm, it is burden 0.31 mmol/g). [0084] In the same approach as example 2 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-N6-nitro-L-arginine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-N6-nitro-L-arginy]l]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 945.5 [M+H].

[0085] It sets to the same approach as example 3 example 1, and is N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-S about N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid. -(acetamide methyl)- by changing to L-cysteine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-(acetamide methyl)-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4 and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 918.4 [M+H].

[0086] In the same approach as example 4 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-S-benzyl-L-cysteine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-3-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. ; MS:m/e 937.4 [M+H].

[0087] In the same approach as example 5 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) - methoxycarbonyl]-D-valine. And by changing an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-S and S-dioxo-L-methionine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-S and S-dioxo-L-methionyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 891.5 [M+H].

[0088] In the same approach as example 6 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-D-valine. And by changing an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-S-S-dioxo-S-methyl-L-cysteine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-S and S-dioxo-S-methyl-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. ; MS: m/e 877.5 [M+H].

[0089] In the same approach as example 7 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-D-valine. And by changing an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. ; MS: m/e 1031.5 [M+H].

[0090] In the same approach as example 8 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-D-valine. By changing an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-S-t-butyl-L-cysteine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 887.5 [M+H].

[0091] In the same approach as example 9 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-3-(3-thenyl)-D-alanine 2 (RS) -[[N-[N-

[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-3-(3-thenyl)-D-alanyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- a 4, 4, and 4-trifluoro-butylaldehyde as a white solid-state It was obtained. ; MS: m/e 897.2 [M+H].

[0092] In the same approach as example 10 example 1 It is N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-D-N -(tert-butoxycarbonyl)- by changing to a tryptophan 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- philharmonic (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-D-TORIPUTO --]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 930.4 [M+H].

[0093] In the same approach as example 11 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-thyrosin 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 997.4 [M+H].

[0094] In the same approach as example 12 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteinyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] -4, 4 and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a solid-state. ; MS: m/e 967.3 [M+H].

[0095] In the same approach as example 13 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to a [(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 921.3 [M+H].

[0096] In the same approach as example 14 example 1, by changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-threonine 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-O-benzyl-D-threo nil]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino] -4-4 and 4-trifluoro butylaldehyde were obtained as a white solid-state. ; MS: m/e935.4 [M+H].

[0097] In the same approach as example 15 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 2-(2, 4, 6-trimethyl phenyl) acetic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N-[2- (2, 4, 6-trimethyl phenyl) acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 953.4 [M+H].

[0098] In the same approach as example 16 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to a 4-chloro-3-sulfamoyl benzoic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (4-chloro-3-sulfamoyl benzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 1010.3 [M+H].

[0099] In the same approach as example 17 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to benzotriazol-5-carboxylic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (1H-benzotriazol-5-IRU) carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde as a white solid-state It was obtained. ; MS: m/e 938.4 [M+H].

[0100] In the same approach as example 18 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 4-(phenylcarbamoyl) butanoic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N-[4- (phenylcarbamoyl) - butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butylaldehyde was obtained as a white solid-state. ; MS: m/e 982.4 [M+H].



[0101] In the same approach as example 19 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 2-[(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) thio] acetic acid 2 (RS) - [ -- N-[N-[N- [ -- N-[N-[2- [ -- (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) thio] acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. ; m/e 973.4 [M+H].

[0102] In the same approach as example 20 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 2-chloro nicotinic acid 2 (RS) - [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (2-chloro-3-pyridyl) carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. MS: m/e 932.3 [M+H].

[0103] In the same approach as example 21 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 4-acetamide benzoic acid 2 (RS) - [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (4-acetamide benzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. MS: m/e 954.4 [M+H].

[0104] In the same approach as example 22 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 9-hydroxy-9-fluorenyl carboxylic acid 2 (RS) - [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- (9-hydroxy-9-fluorenyl) carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. MS: m/e 1001.3 [M+H].

[0105] In the same approach as example 23 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to a dihydro-L-rotic acid 2 (RS) - [ -- [N-[N- [ -- N-[N-[N- [ -- () [ hexahydro -2, ] [ 6-dioxo-4] (S) - pyrimidinyl carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. MS: m/e 933.4 [M+H].

[0106] In the same approach as example 24 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to 2-Flo acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (2-furoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. MS: m/e 887.3 [M+H].

[0107] In the same approach as example 25 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine. By changing tert-butyl hydrogen succinate to a 2(RS)-(4-nitrophenyl) propionic acid 2 (RS) - [[N-[N-[N-[N-[N-[2 (RS) - (4-nitrophenyl) propionyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. MS: m/e 970.4 [M+H].

[0108] In the same approach as example 26 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-L-leucine is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-L-thyrosin. By changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-glutamic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-thyrosyl] amino]- 4, 4, and 4-trifluoro butyraldehyde as a white solid-state It was obtained. MS: m/e 1013.3 [M+H].

[0109] In the same approach as example 27 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-L-leucine is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-(2, 6-dichloro benzyl)-L-thyrosin. By changing N-[(9-



fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-glutamic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-(2, 6-dichloro benzyl)-L-tyrosyl] amino]- 4 and 4 -- 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. MS: m/e 1081.2 [M+H].

[0110] In the same approach as example 28 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-L-leucine is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-2-(3-thienyl)-L-alanine. By changing N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid to N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-glutamic acid 2 (RS) -[[N-[N-[N-[N-[N- (3-carboxy propionyl)-L-alpha-aspartyl]-L-alpha-glutamyl]-2-methyl-L-phenyl alanyl]-3-methyl-L-valyl]-2-(3-thienyl)-L-alanyl] amino] -4, 4 and 4-trifluoro butyraldehyde was obtained as a white solid-state. MS: m/e 913.4 [M+H].

[0111] In the same approach as example 29 example 1, N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-alpha-glutamic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serine. An N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-alpha-aspartic acid is changed to an N-[(9-fluorenyl) methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serine.

---

Since it became timeout time, translation result display processing is stopped.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-322789

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

C07K 7/06  
A61K 31/00  
A61K 38/00

(21)Application number : 11-085092

(22)Date of filing : 29.03.1999

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(72)Inventor : ATTWOOD MICHAEL RICHARD  
HURST DAVID NIGEL  
JONES PHILIP STEPHEN  
KAY PAUL BRITTAIN  
RAYNHAM TONY MICHAEL  
WILSON FRANCIS XAVIER

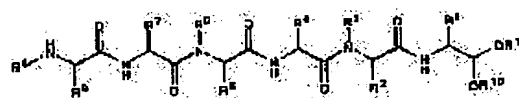
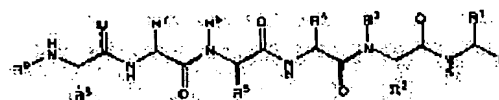
(30)Priority

Priority number : 98 9806815 Priority date : 30.03.1998 Priority country : GB

## (54) AMINO ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new amino acid derivative inhibiting proteinases originated from viruses and useful for treating the infectious diseases of viruses such as hepatitis C virus.

SOLUTION: The compound of formula I [E is -CHO or -B(OH)<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> is a (halogenated) lower alkyl or the like; R<sub>2</sub> is a (hydroxy) lower alkyl or the like; R<sub>3</sub> is H or a lower alkyl; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> together form dimethylene or trimethylene; R<sub>4</sub> is a (hydroxy) lower alkyl or the like; R<sub>5</sub> is an aryl-lower alkyl or the like; R<sub>6</sub> is H or a lower alkyl; R<sub>7</sub> is a (hydroxy) lower alkyl or the like; R<sub>8</sub> is a carboxy-lower alkyl or the like; R<sub>9</sub> is a lower alkylcarbonyl or the like]. For example, 2(RS)[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl] amino-4,4,4-trifluorobutylaldehyde, is obtained by removing protecting groups from the acetal of formula II (R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are each a lower alkyl).

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-322789

(43)公開日 平成11年(1999)11月24日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 K 7/06  
A 6 1 K 31/00  
38/00

識別記号  
6 3 1

F I  
C 0 7 K 7/06  
A 6 1 K 31/00  
37/02  
6 3 1 H

審査請求 未請求 請求項の数33 O L (全 45 頁)

(21)出願番号 特願平11-85092

(22)出願日 平成11年(1999) 3 月29日

(31)優先権主張番号 9 8 0 6 8 1 5 . 8

(32)優先日 1998年 3 月30日

(33)優先権主張国 イギリス (G B)

(71)出願人 591003013

エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
F. HOFFMANN-LA ROCH  
E AKTIENGESELLSCHAF  
T

スイス・シーエイチ-4070バーゼル・グレ  
ンツアーヘルストラツセ124

(72)発明者 マイケル・リチャード・アットウッド  
イギリス国、ハートフォードシャー エス  
ジー4 9キューエックス、ヒッチン、ペ  
ンスロー・ライズ 22

(74)代理人 弁理士 津国 肇 (外2名)

最終頁に続く

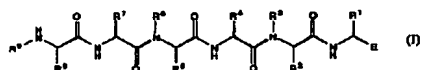
(54)【発明の名称】 アミノ酸誘導体

(57)【要約】

【課題】 抗ウィルス剤として有用なプロテイナーゼ阻  
害剤を提供すること。

【解決手段】 下式

【化24】

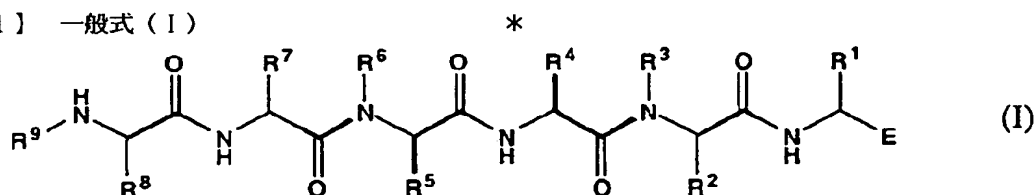


(式中、Eは-CHOまたは-B(OH)<sub>2</sub>を表し、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>  
は、明細書中に記載の意味を有する)で示されるアミ  
ノ酸誘導体、および式(I)の酸性化合物の塩基との  
塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

\*【化1】

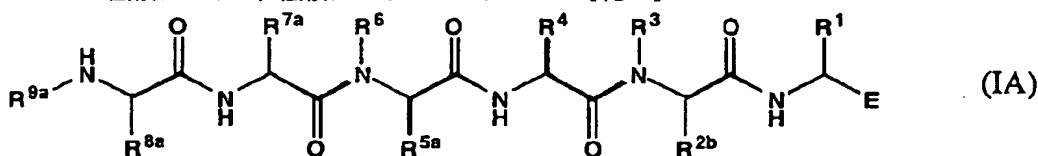


(式中、Eは、 $-\text{CHO}$ または $-\text{B}(\text{OH})_2$ を表し； $\text{R}^1$ は、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、シアノ-低級アルキル、低級-アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、ヘテロアリール-低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し； $\text{R}^2$ は、 $\text{R}^{2a}$ または $\text{R}^{2b}$ を表し； $\text{R}^{2a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、アミノカルボニル-低級アルキルまたは低級シクロアルキル-低級アルキルを表し； $\text{R}^{2b}$ は、アリール-低級アルコキシ-アリール-低級アルキルまたはヘテロアリール-低級アルキルを表し； $\text{R}^3$ は、水素または低級アルキルを表すか； $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ とが一緒になって、場合によりヒドロキシにより置換されているジ-またはトリメチレンを表し； $\text{R}^4$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級シクロアルキル-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、低級-アルキルチオ-低級アルキル、シアノ-低級アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルキルチオ-低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは低級シクロアルキルを表し； $\text{R}^5$ は、 $\text{R}^{5a}$ または $\text{R}^{5b}$ を表し； $\text{R}^{5a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、アリール-低級アルキルチオ-低級アルキル、シアノ-低級アルキルチオ-低級アルキル、または低級シクロアルキルを表し； $\text{R}^{5b}$ は、低級シクロアルキル-低級アルキルを表し； $\text{R}^6$ は、水素または低級アルキルを表し； $\text{R}^7$ は、 $\text{R}^{7a}$ または $\text{R}^{7b}$ を表し； $\text{R}^{7a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、低級シクロアルキル-低級アルキル、または低級シクロアルキルを表し； $\text{R}^{7b}$ は、アリール-低級アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルコキシ-アリール-低級アルキル、アリール-低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、アリール-低級アルキルカルボニル-低級アルキル、ニトログアニジノ-低級アルキル、アリールスルホニル-グアニジノ-低級アルキル、低級アルキルスルホ※

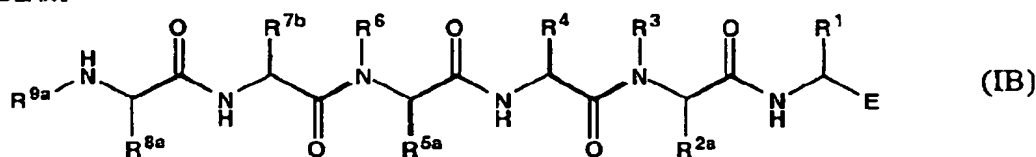
※ニル-低級アルキル、アセトアミドメチルチオ-低級アルキル、アリールまたはヘテロアリール-低級アルキルを表し； $\text{R}^8$ は、 $\text{R}^{8a}$ または $\text{R}^{8b}$ を表し； $\text{R}^{8a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキルまたはアリール-低級アルキルを表し； $\text{R}^{8b}$ は、メルカプト-低級アルキル、低級アルキルスルホニル-低級アルキル、アリール-低級アルコキシ-低級アルキルまたはアリール-ヘテロアリール-低級アルキルを表し； $\text{R}^9$ は、 $\text{R}^{9a}$ または $\text{R}^{9b}$ を表し； $\text{R}^{9a}$ は、低級アルキルカルボニル、カルボキシ-低級アルキル-カルボニル、アリールカルボニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルコキシカルボニルまたはアリール-低級アルコキシカルボニルを表し；そして $\text{R}^{9b}$ は、アリール-低級アルキルカルボニル、ヘテロアリール-低級アルキルカルボニル、アリールアミノカルボニル-低級アルキルカルボニル、ヘテロアリールチオ-低級アルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシフルオレニルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル-低級アルキルカルボニル、低級アルコキシ-低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル-低級アルキルカルボニル、低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキルカルボニル、アリールカルボニルアミノ-低級アルキルカルボニル、低級シクロアルキル-低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニル-低級シクロアルキル-低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルアミノ-低級アルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ-低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキルカルボニル、アリールオキシ-低級アルキルカルボニル、低級アルキニルカルボニルまたは低級シクロアルキルカルボニルを表す；ただし、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ はそれぞれ同時に $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、および $\text{R}^{9a}$ を表すことはない)で示される化合物および式(I)の酸性化合物の塩基との塩。

【請求項2】 一般式(IA)

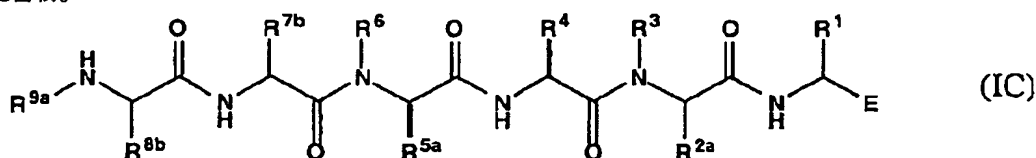
【化2】



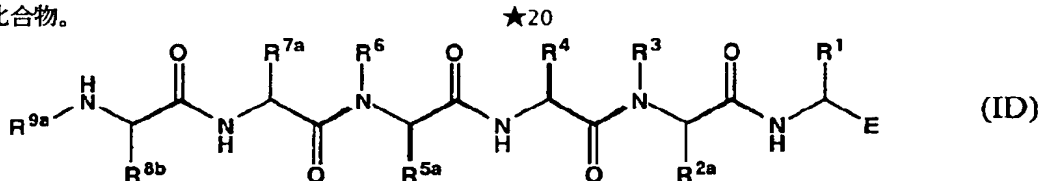
(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、  
R<sup>8a</sup>、およびR<sup>9a</sup>は、請求項1記載の意味を有する)で  
示される化合物。



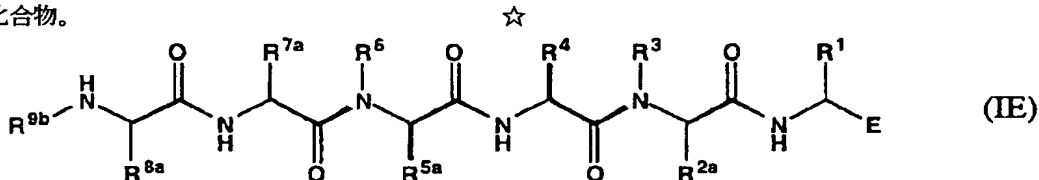
(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7b</sup>、  
R<sup>8a</sup>、およびR<sup>9a</sup>は、請求項1記載の意味を有する)で  
示される化合物。



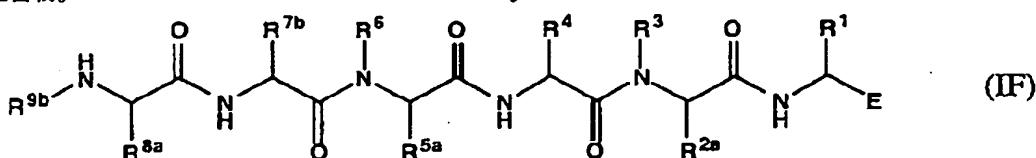
(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7b</sup>、  
R<sup>8b</sup>、およびR<sup>9a</sup>は、請求項1記載の意味を有する)で  
示される化合物。



(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、  
R<sup>8b</sup>、およびR<sup>9a</sup>は、請求項1記載の意味を有する)で  
示される化合物。



(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、  
R<sup>8a</sup>、およびR<sup>9b</sup>は、請求項1記載の意味を有する)で  
示される化合物。



(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7b</sup>、  
R<sup>8a</sup>、およびR<sup>9b</sup>は、請求項1記載の意味を有する)で  
示される化合物。

【請求項8】 R<sup>1</sup>が低級アルキルまたはハロー低級アルキルを表す、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】 R<sup>1</sup>がフルオロ低級アルキルを表す、請求項8記載の化合物。

【請求項10】 R<sup>2</sup>が低級アルキルを表す、請求項1または3～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項11】 R<sup>3</sup>が水素を表す、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】 R<sup>4</sup>が低級アルキルを表す、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】 R<sup>5</sup>がアリール低級アルキルを表す、請求項1～12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項14】 R<sup>6</sup>が水素を表す、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項15】 R<sup>7a</sup>が低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、低級シクロアルキル-低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表す、請求項1、2、5、6および8～14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項16】 R<sup>7b</sup>がニトログアニジノ-低級アルキル、アセトアミドメチルチオ-低級アルキルまたは低級アルキルスルホニル-低級アルキルを表す、請求項1、3、4および7～14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項17】 R<sup>8a</sup>がカルボキシ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキルまたはアリール-低級アルキルを表す、請求項1、2、3および6～16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項18】 R<sup>8b</sup>がアリール-ヘテロアリール-低級アルキルを表す、請求項1、4、5および8～16のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】 R<sup>9a</sup>が低級アルキルカルボニル、カルボキシ-低級アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルを表す、請求項1～5および8～18のいずれか1項記載の化合物。

【請求項20】 R<sup>9b</sup>がヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシフルオレニルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル-低級アルキルカルボニル、ヘテロアリール-低級アルキルカルボニルまたはアリール-低級アルキルカルボニルを表す、請求項1および6～18のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】 請求項2記載の式(I A)の化合物であって、以下：2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-L-α-グルタミル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-O-ベンジル-L-チロシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-L-α-グルタミル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-O-(2, 6-ジクロロベンジル)-L-チロシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；および2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-L-α-グルタミル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-2-(3-チエニル)-L-アラニル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；から選択される化合物。

【請求項22】 請求項3記載の式(I B)の化合物であって、以下：2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アス

パルチル〕-O-ベンジル-L-α-グルタミル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-N6-ニトロ-L-アルギニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-S-(アセトアミドメチル)-L-システイニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-S-ベンジル-L-システイニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-3-(3-チエニル)-D-アラニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-D-トリプトフィル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-O-ベンジル-D-チロシル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-S-(4-メトキシベンジル)-D-システイニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-O-ベンジル-D-トレオニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-

4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N-  
 - [N- [N- [N- (4-クロロ-3-スル  
 ファモイルベンゾイル) -L-セリル] -O-ベンジル-  
 D-セリル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -  
 3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] -  
 4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N- (4-アセトア  
 ミドベンゾイル) -L-セリル] -O-ベンジル-D-  
 セリル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-  
 メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] -4, 10  
 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)  
 [ [N- [N- [N- [N- [N- (3-ヒドロキシ-  
 4, 5-ジメトキシベンゾイル) -L-セリル] -O-  
 ベンジル-D-セリル] -2-メチル-L-フェニルア  
 ラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル]  
 アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒ  
 ド; 2 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N- (2-  
 エチルブチリル) -L-セリル] -O-ベンジル-D-  
 セリル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-  
 メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] -  
 4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 1 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N- (N-アセチル-L-  
 α-アスパルチル) -S, S-ジオキソ-L-メチオニ  
 ル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチ  
 ル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] -プロビル  
 ボロン酸; および1 (RS) [ [N- [N- [N- [N-  
 - (N-アセチル-L-α-アスパルチル) -S-  
 (アセトアミド) メチル] -L-システイニル] -2-  
 メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-  
 バリル] -L-ロイシル] アミノ] -プロビルボロン  
 酸; から選択される化合物。

【請求項23】 請求項4記載の式(1C)の化合物で  
 あって、以下: 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N-  
 - (N-アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニル) -  
 L-ヒスチジル] -O-ベンジル-L-α-グルタミ  
 ル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチ  
 ル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロビルボ  
 ロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N2- [N-  
 -アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニル) -L-  
 ヒスチジル] -O-ベンジル-N6-(p-トルエン  
 スルホニル) -L-アルギニル] -2-メチル-L-フェ  
 ニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイ  
 シル] アミノ] プロビルボロン酸; 1 (RS) [ [N-  
 - [N- [N- [N- [N-アセチル-1-(2, 4-ジ  
 ニトロフェニル) -L-ヒスチジル] -O-ベンジル-  
 D-チロシル] -2-メチル-L-フェニルアラニル]  
 -3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ]  
 プロビルボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N-  
 - [N- [N-アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニ  
 ル) -L-ヒスチジル] -4-ニトロ-D-フェニルア  
 ラニル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-  
 メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロ  
 ビルボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N-  
 - [N-アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニル) -  
 L-ヒスチジル] -O-ベンジル-D-セリル] -2-  
 メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-  
 バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロビルボロン  
 酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N-アセチル-  
 1-(2, 4-ジニトロフェニル) -L-ヒスチジル]  
 -D-2-フェニルグリシル] -2-メチル-L-フェ  
 ニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイ  
 シル] アミノ] プロビルボロン酸; 1 (RS) [ [N-  
 - [N- [N2- [N-アセチル-O-ベンジル-  
 L-セリル] -ニトロ-L-アルギニル] -2-メチル-  
 L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル]  
 -L-ロイシル] アミノ] プロビルボロン酸; 1 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N-アセチル-O-  
 ベンジル-L-セリル] -S-ベンジル-L-システイ  
 ニル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メ  
 チル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロビル  
 ボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N-  
 -アセチル-O-ベンジル-L-セリル] -D-トリブ  
 トフィル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-  
 メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロ  
 ビルボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N2-  
 - [N-アセチル-S, S-ジオキソ-L-メチオニ  
 ル] -N6-ニトロ-L-アルギニル] -2-メチル-  
 L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -  
 L-ロイシル] アミノ] プロビルボロン酸; および2  
 (RS) [ [N- [N- [N- [N2- (N-アセチル-  
 L-チロシル) -N6-ニトロ-L-アルギニル] -  
 2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-  
 バリル] -L-ロイシル] アミノ] -4, 4, 4-トリ  
 フルオロブチルアルデヒド; から選択される化合物。

【請求項24】 請求項5記載の式(1D)の化合物で  
 あって、以下: 2 (RS) [ [N- [N- [N- [N-  
 - (N- (3-カルボキシプロピオニル) -S, S-ジ  
 オキソ-L-メチオニル] -D-バリル] -2-メチル-  
 L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -  
 L-ロイシル] アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロ  
 ブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N- [N-  
 - [N- (3-カルボキシプロピオニル) -S, S-ジ  
 オキソ-S-メチル-L-システイニル] -D-バリ  
 ル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチ  
 ル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] -4, 4,  
 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N-  
 - [N- [N- [N- [N- (3-カルボキシプロピ  
 オニル) -1-(2, 4-ジニトロフェニル) -L-ヒ  
 スチジル] -D-バリル] -2-メチル-L-フェニル  
 アラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル]  
 ラニル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-  
 メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロ  
 ビルボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N-  
 - [N-アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニル) -  
 L-ヒスチジル] -O-ベンジル-D-セリル] -2-  
 メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-  
 バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロビルボロン  
 酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N-アセチル-  
 1-(2, 4-ジニトロフェニル) -L-ヒスチジル]  
 -D-2-フェニルグリシル] -2-メチル-L-フェ  
 ニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイ  
 シル] アミノ] プロビルボロン酸; 1 (RS) [ [N-  
 - [N- [N2- [N-アセチル-O-ベンジル-  
 L-セリル] -ニトロ-L-アルギニル] -2-メチル-  
 L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル]  
 -L-ロイシル] アミノ] プロビルボロン酸; 1 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N-アセチル-O-  
 ベンジル-L-セリル] -S-ベンジル-L-システイ  
 ニル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メ  
 チル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロビル  
 ボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N-  
 -アセチル-O-ベンジル-L-セリル] -D-トリブ  
 トフィル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-  
 メチル-L-バリル] -L-ロイシル] アミノ] プロ  
 ビルボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N2-  
 - [N-アセチル-S, S-ジオキソ-L-メチオニ  
 ル] -N6-ニトロ-L-アルギニル] -2-メチル-  
 L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -  
 L-ロイシル] アミノ] プロビルボロン酸; および2  
 (RS) [ [N- [N- [N- [N2- (N-アセチル-  
 L-チロシル) -N6-ニトロ-L-アルギニル] -  
 2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-  
 バリル] -L-ロイシル] アミノ] -4, 4, 4-トリ  
 フルオロブチルアルデヒド; から選択される化合物。

アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- (3-カルボキシプロピオンル)-L-システイニル]-D-バリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; および 1 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニル)-L-ヒスチジル]-L-2-シクロヘキシルグリニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ} プロピルボロン酸; から選択される化合物。

【請求項25】 請求項6記載の式(IE)の化合物であって、以下: 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (4- (4-メチルフェニル) ブチル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (3- (4-メチルベンゾイル) プロピオンル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (2- (2- (2-メトキシエトキシ) エトキシアセチル)-L-α-アスパルチル)-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (2- (4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジニル) アセチル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (3- (2-メチル-4-ニトロ-1-イミダゾリル) プロピオンル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (5-ヘキシノイル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (6-キノリル) カルボニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチル

アルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (6-オキソ-3-ピラニル) カルボニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (2- (1, 3-ベンゾジオキソ-5-イル) アセチル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (5, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) カルボニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (2- (2-ナフチル) アセチル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (3-ベンズアミドプロピオンル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-5-ピリミジニル) カルボニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (3-メチル-2-テノイル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (2-シクロヘキシルアセチル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (2 (RS)- (4-ニトロフェニル) プロピオンル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル] アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 1 (RS) { [N- [N- [N- [N- [N- [N- (6-オキソ-6H-ピラン-3



11

-イル) カルボニル] -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L- $\alpha$ -グルタミル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル) アミノ) プロピルボロン酸; 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N- (4-アセトアミドブチリル) -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L- $\alpha$ -グルタミル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル) アミノ) プロピルボロン酸; および 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N- (2-アセトキシアセチル) -L- $\alpha$ -アスパルチル] -L- $\alpha$ -グルタミル] -2-メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリル] -L-ロイシル) アミノ) プロピルボロン酸; から選択される化合物。

【請求項26】 請求項7記載の式(1F)の化合物であつて、以下：2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔2-(2,4,6-トリメチルフェニル)アセチル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔1H-ベンゾトリアゾール-5-イル〕カルボニル-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔4-(フェニルカルバモイル)-ブチリル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-〔2-〔(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)チオ〕アセチル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド；2(RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔(2-クロロ-3-ピリジル)カルボニル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,\*40

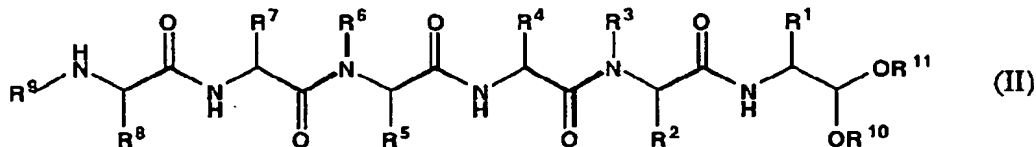
12

\* 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; 2 (RS) [ (N- (N- (N- (N- (N- (9-ヒドロキシ-9-フルオレニル) カルボニル-L-セリル) -O-ベンジル-D-セリル) -2-メチル-L-フェニルアラニル) -3-メチル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; 2 (RS) [ (N- (N- (N- (N- (N- (2-フロイル) -L-セリル) -O-ベンジル-D-セリル) -2-メチル-L-フェニルアラニル) -3-メチル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; 2 (RS) [ (N- (N- (N- (N- (N- (2 (RS) - (4-ニトロフェニル) プロピオニル) -L-セリル) -O-ベンジル-D-セリル) -2-メチル-L-フェニルアラニル) -3-メチル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; 2 (RS) [ (N- (N- (N- (N- (N- (2- (2-クロロフェニル) アセチル) -L-セリル) -O-ベンジル-D-セリル) -2-メチル-L-フェニルアラニル) -3-メチル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; 2 (RS) [ (N- (N- (N- (N- (N- (2-エトキシアセチル) -L-セリル) -O-ベンジル-D-セリル) -2-メチル-L-フェニルアラニル) -3-メチル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; および 2 (RS) [ (N- (N- (N- (N- (N- (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) アセチル) -L-セリル) -O-ベンジル-D-セリル) -2-メチル-L-フェニルアラニル) -3-メチル-L-バリル) -L-ロイシル) アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒド; から選択される化合物。

【請求項27】 治療的に活性な物質として用いるための請求項1～26のいずれか1項記載の化合物。

【請求項28】 請求項1～26のいずれか1項記載の化合物の製造方法であって：

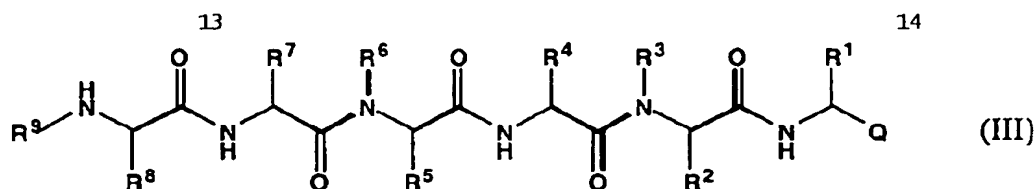
a) EがCHOを表す式(I)の化合物の製造については、脱アセタール化し、必要ならば一般式(II)  
【化8】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>は請求項1に記載の意味を、その但し書きを条件として、有し、さらにまた、存在する任意のカルボキシ基、ヒドロキシ基および／またはアミノカルボニル基は保護された形であり、そしてR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は各々低

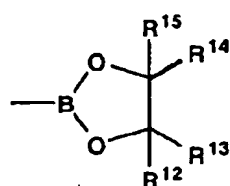
級アルキルを表す)で示されるアセタールを脱保護するか

b) Eが $B(OH)_2$ を表す式(I)の化合物の製造については、環を開環し、必要ならば一般式(III)  
【化9】

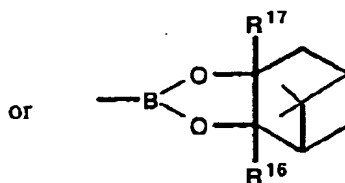


{式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は請求項1に記載の意味を、その但し書きを条件として、有し、さらにまた、存在する任意のカルボキ\*

\*シ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基は、保護された形であってよく、そしてQは式【化10】



(a)



(b)

(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、および $R^{15}$ は、それぞれ水素または低級アルキルを表し、そして $R^{16}$ および $R^{17}$ は各々水素または低級アルキルを表す)の置換ジオキサボロランを脱保護し、そしてc) 所望ならば、得られた式(I)の酸性化合物を塩基との塩に変換することを含む方法。

【請求項29】 式(II)のアセタールまたはQが式(a)の基を表す式(III)の置換ジオキサボロランが固相ペプチド合成樹脂に結合されている、請求項28記載の方法。

【請求項30】 請求項28記載の式(II)で示されるアセタール。

【請求項31】 請求項28記載の式(III)で示される置換ジオキサボロラン。

【請求項32】 請求項1~26のいずれか1項記載の化合物を、適合可能な薬学的担体と一緒に含有する、医薬。

【請求項33】 抗ウィルス用医薬の製造のための、請求項1~26のいずれか1項記載の化合物の使用。 ※

※【発明の詳細な説明】

【0001】

20 【発明の属する技術分野】本発明は、アミノ酸誘導体およびそれらの製造方法に関する。本発明はまた、これらの誘導体を含む医薬製剤およびこれらの誘導体の医薬、特に抗ウィルス用医薬としての使用に関する。

【0002】

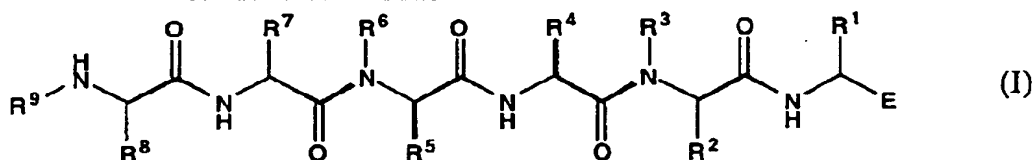
【発明が解決しようとする課題】本発明は、ウィルス起源のプロテイナーゼを阻害し、ウィルス感染、特にC型肝炎ウィルス、G型肝炎ウィルス、およびヒトGBウィルスによって引き起こされるウィルス感染の処置において用いることができる化合物を提供することを目的とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明により提供されるアミノ酸誘導体は、一般式(I)

【0004】

【化11】



【0005】(式中、Eは、 $-CHO$ または $-B(OH)_2$ を表し； $R^1$ は、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、シアノ-低級アルキル、低級-アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルキルチオ-低級アルキル、アリール-低級アルキル、ヘテロアリール-低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し； $R^2$ は、 $R^{2a}$ または $R^{2b}$ を表し； $R^{2a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、

アリール-低級アルキル、アミノカルボニル-低級アルキルまたは低級シクロアルキル-低級アルキルを表し； $R^{2b}$ は、アリール-低級アルコキシ-アリール-低級アルキルまたはヘテロアリール-低級アルキルを表し； $R^3$ は、水素または低級アルキルを表すか； $R^2$ と $R^3$ とが一緒になって、場合によりヒドロキシにより置換されているジ-またはトリメチレンを表し； $R^4$ は、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級シクロアルキル

ー低級アルキル、カルボキシー低級アルキル、アリー  
 ー低級アルキル、低級アルキルチオー低級アルキル、シ  
 アノー低級アルキルチオー低級アルキル、アリー  
 ー低級アルキルチオー低級アルキル、低級アルケニル、ア  
 ー  
 ーまたは低級シクロアルキルを表し； $R^5$ は、 $R^{5a}$ ま  
 たは $R^{5b}$ を表し； $R^{5a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシ  
 ー低級アルキル、低級アルキルチオー低級アルキル、ア  
 ー  
 ー低級アルキル、アリー  
 ー低級アルキルチオー低級アルキル、シアノー低級アルキルチオー低級アルキル  
 または低級シクロアルキルを表し； $R^{5b}$ は、低級シクロ  
 アルキルー低級アルキルを表し； $R^6$ は、水素または低  
 級アルキルを表し； $R^7$ は、 $R^{7a}$ または $R^{7b}$ を表し； $R^7$   
 $a$ は、低級アルキル、ヒドロキシー低級アルキル、カル  
 ボキシー低級アルキル、アリー  
 ー低級アルキル、低級  
 シクロアルキルー低級アルキル、または低級シクロアル  
 キルを表し； $R^{7b}$ は、アリー  
 ー低級アルキルチオー低  
 級アルキル、アリー  
 ー低級アルコキシーアリー  
 ー低級アルキル、アリー  
 ー低級アルコキシカルボニルー低  
 級アルキル、アリー  
 ー低級アルキルカルボニルー低級  
 アルキル、ニトログアニジノー低級アルキル、アリー  
 スルホニルーグアニジノー低級アルキル、低級アルキル  
 スルホニルー低級アルキル、アセトアミドメチルチオー  
 低級アルキル、アリー  
 ーまたはヘテロアリー  
 ー低級アル  
 キルを表し； $R^8$ は、 $R^{8a}$ または $R^{8b}$ を表し； $R$   
 $^{8a}$ は、低級アルキル、ヒドロキシー低級アルキル、カル  
 ボキシー低級アルキルまたはアリー  
 ー低級アルキルを  
 表し； $R^{8b}$ は、メルカプトー低級アルキル、低級アルキ  
 ルスルホニルー低級アルキル、アリー  
 ー低級アルコキ  
 シー低級アルキルまたはアリー  
 ーヘテロアリー  
 ー低  
 級アルキルを表し； $R^9$ は、 $R^{9a}$ または $R^{9b}$ を表し； $R^9$   
 $a$ は、低級アルキルカルボニル、カルボキシー低級アル  
 キルーカルボニル、アリー  
 ーカルボニル、低級アルキル  
 スルホニル、アリー  
 ースルホニル、低級アルコキシカル  
 ボニルまたはアリー  
 ー低級アルコキシカルボニルを表  
 し；そして $R^{9b}$ は、アリー  
 ー低級アルキルカルボ  
 ニル、ヘテロアリー  
 ー低級アルキルカルボニル、アリー  
 アルアミノカルボニルー低級アルキルカルボニル、ヘテ  
 ロアリー  
 ーチオー低級アルキルカルボニル、ヘテロアリー  
 ーカルボニル、ヒドロキシフルオレニルカルボニル、ヘ  
 テロアリー  
 ーカルボニルー低級アルキルカルボニル、低  
 級アルコキシー低級アルキルカルボニル、アリー  
 ーカル  
 ボニルー低級アルキルカルボニル、低級アルコキシー低  
 級アルコキシー低級アルコキシー低級アルキルカルボ  
 ニル、アリー  
 ーカルボニルアミノー低級アルキルカルボ  
 ニル、低級シクロアルキルー低級アルキルカルボニル、低  
 級アルキルカルボニルー低級シクロアルキルー低級アル  
 キルカルボニル、低級アルキルカルボニルアミノー低級  
 アルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、低級  
 アルキルカルボニルオキシー低級アルキルカルボニル、  
 低級アルコキシカルボニルー低級アルキルカルボニル、

アリー  
 ーオキシー低級アルキルカルボニル、低級アルキ  
 ニルカルボニルまたは低級シクロアルキルカルボニルを  
 表す；ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞ  
 れ同時に $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、および $R^{9a}$ を表すこ  
 とはない）で示される化合物、および式（I）の酸性化  
 合物の塩基との塩である。

【0006】式（I）の化合物は、ウィルス起源のプロ  
 テイナーゼを阻害し、ウィルス感染、特にC型肝炎ウィ  
 ルス、G型肝炎ウィルス、およびヒトGBウィルスによ  
 って引き起こされるウィルス感染の処置において用いる  
 ことができる。

【0007】

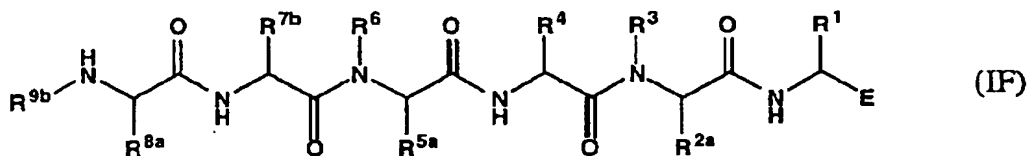
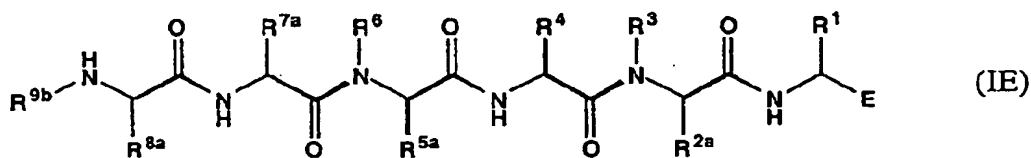
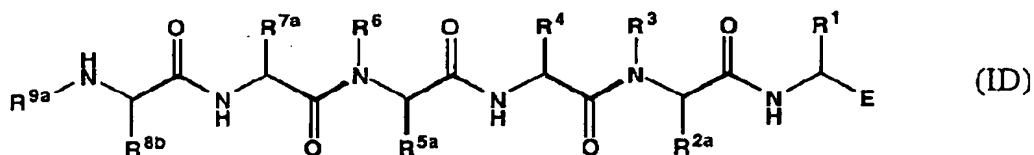
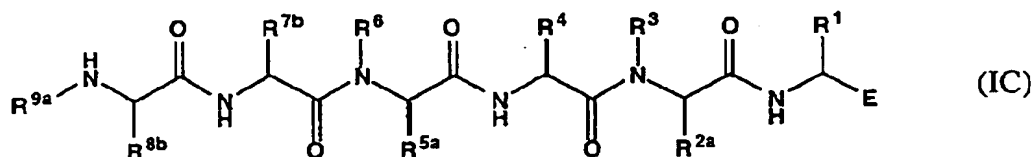
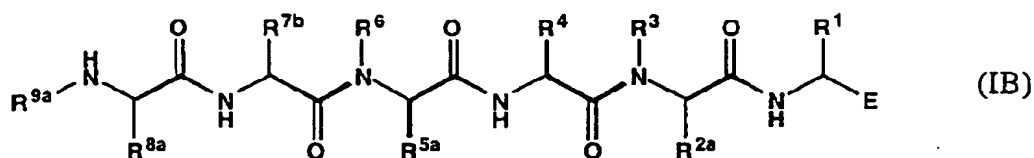
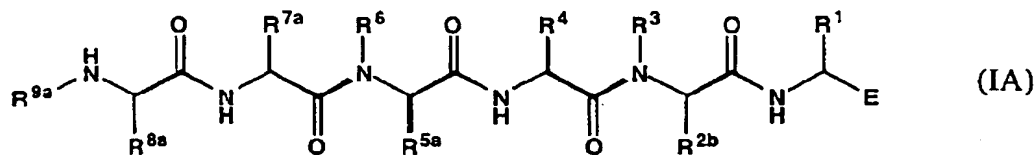
【発明の実施の形態】本明細書中で用いられる場合、用  
 語「低級アルキル」は、1～7個の、好ましくは1～4  
 個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖のアルキル基、例  
 えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -  
 ブチル、イソブチル、sec.ブチル、tert.ブチル、 $n$ -  
 ペンチル、ネオペンチルなどをいう。用語「低級アルケ  
 ニル」とは、2～7個の炭素原子を含む直鎖または分枝  
 鎖のアルケニル基、例えば、ビニル、アリル、 $n$ -プロ  
 ペニル、 $n$ -ブテニル、などをいい、そして用語「低級  
 アルキニル」とは、2～7個の炭素原子を含む直鎖また  
 は分枝鎖のアルキニル基、例えば、プロパルギル、5-  
 ヘキシニル、6-ヘプチニルなどをいう。用語「シクロ  
 アルキル」とは、3～7個の炭素原子を含むシクロアル  
 キル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シク  
 ロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを  
 いう。用語「低級アルコキシ」とは、本明細書中でこれ  
 ままでに定義された低級アルキル基であって、酸素原子を  
 介して結合しているもの、例えば、メトキシ、エトキ  
 シ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、  
 イソブトキシ、tert.ブトキシなどをいう。用語「アリー  
 ー」とは、単環式または多環式芳香族基、例えば、フェ  
 ニル、ナフチルなどで、置換されていないか、または  
 例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロすなわち  
 フルオロ、クロロ、ブロモもしくはヨード、ハロー低級  
 アルキル例えば、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ス  
 ルファモイルおよびアセトアミドから選択される1以上  
 の置換基により置換されている。用語「ヘテロアリー  
 ー」とは、5-または6-員の芳香族ヘテロ環式基で、  
 N、Oおよび／またはSをヘテロ原子として含み、そし  
 て任意にベンズ縮合しているか、および／または任意に  
 上記で定義したアリー  
 ー基と同じ様に置換されている。フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ベンゾフ  
 ラニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、イン  
 ドリルなどが、ヘテロアリー  
 ー基の例である。用語  
 「ヘテロシクリル」とは、飽和したまたは部分的に不飽  
 和の5-または6-員のヘテロ環式基をいい、それは  
 N、Oおよび／またはSをヘテロ原子として含み、そし  
 て任意にベンズ縮合しているか、および／または任意に

17

18

上記で定義したアリール基と同じ様に、および／またはオキソにより、および／またはチオキソにより置換されている。ヘテロシクリル基の例は、チアゾリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、5, 6-ジヒドロピラニルなどである。前記の定義はそれらが単独であろうと、あるいはさ\*

\*らなる単数または複数の基と組み合わされていようと、それぞれの基に適用されることが理解されるであろう。  
【0008】式(1)の化合物の以下の亜群：  
【0009】  
【化12】



【0010】(式中、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>は、前記の意味を有する。)が好ましい。

【0011】式(1)および(IA)～(IF)において、R<sup>1</sup>は、好ましくは低級アルキルまたはハロー低級アルキル、特に、フルオロ低級アルキルを表す。R<sup>2a</sup>は、好ましくは低級アルキルを表す。R<sup>3</sup>は、好ましくは水素を表す。R<sup>4</sup>は、好ましくは低級アルキルを表す。R<sup>5a</sup>は、好ましくはアリール低級アルキルを表す。R<sup>6</sup>は、好ましくは水素を表す。R<sup>7a</sup>は、好ましく

は低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、アリール低級アルキル、低級シクロアルキル低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表す。R<sup>7b</sup>は、好ましくはニトログアニジノ低級アルキル、アセトアミドメチルチオ低級アルキルまたは低級アルキルスルホニル低級アルキルを表す。R<sup>8a</sup>について好ましい値は、カルボキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキルまたはアリール低級アルキルである。R<sup>8b</sup>は、好ましくはアリールヘテロアリール低級アルキルである。好ましくは、R<sup>9a</sup>は、低級アルキルカルボニル、カルボキシ低

級アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルを表す。R<sup>9a</sup>は、好ましくはヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシフルオレニルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル—低級アルキルカルボニル、ヘテロアリール—低級アルキルカルボニルまたはアリール—低級アルキルカルボニルを表す。

【0012】式(IA)～(IF)に該当する好ましい化合物の例は：

式(IA) : 2 (RS) [ {N- [N- [N- [N-  
[N- (3-カルボキシプロピオン) -L- $\alpha$ -ア  
ス パルチル] -L- $\alpha$ -グルタミル] -2-メチル-L-  
フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリン] -O-  
ベンジル-L-チロシル] アミノ } -4, 4, 4-トリ  
フルオロプロピルアルデヒド ; 2 (RS) [ {N- [N-  
[N- [N- [N- (3-カルボキシプロピオン) -L-  
L- $\alpha$ -アスパルチル] -L- $\alpha$ -グルタミル] -2-  
メチル-L-フェニルアラニル] -3-メチル-L-バ  
リン] -O- (2, 6-ジクロロベンジル) -L-チロ  
シル] アミノ } -4, 4, 4-トリフルオロプロピルアル  
デヒド ; および 2 (RS) [ {N- [N- [N- [N-  
[N- (3-カルボキシプロピオン) -L- $\alpha$ -ア  
ス パルチル] -L- $\alpha$ -グルタミル] -2-メチル-L-  
フェニルアラニル] -3-メチル-L-バリン] -2-  
(3-チエニル) -L-アラニル] アミノ } -4, 4,  
4-トリフルオロプロピルアルデヒド

[0013]式(ⅠB) : 2 (RS) {〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L-α-アスパルチル〕-O-ベンジル-L-α-グルタミル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) {〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L-α-アスパルチル〕-N6-ニトロ-L-アルギニン〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) {〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L-α-アスパルチル〕-S-(アセトアミドメチル)-L-システインル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) {〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L-α-アスパルチル〕-S-ベンジル-L-システインル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ}-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) {〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L-α-アスパルチル〕-3-(3-テニル)-D-アラニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル

ル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L- $\alpha$ -アスパルチル)-D-トリプトフィル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L- $\alpha$ -アスパルチル)-O-ベンジル-D-チロシル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L- $\alpha$ -アスパルチル)-S-(4-メトキシベンジル)-D-システニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L- $\alpha$ -アスパルチル)-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオンル)-L- $\alpha$ -アスパルチル)-O-ベンジル-D-トレオニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(4-クロロ-3-スルファモイルベンゾイル)-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(4-アセトアミドベンゾイル)-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-ヒドロキシ-4, 5-ジメトキシベンゾイル)-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(2-エチルブチリル)-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 1 (RS)〔〔N-〔N-〔N-〔N-(N-アセチル-L- $\alpha$ -アスパルチル)-S, S-ジオキソ-L-

21

－メチオニル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕  
 －3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕  
 －プロビルボロン酸；および1 (RS)〔〔N－〔N－  
 〔N－〔N－〔N－アセチル－L－α－アスパルチル〕  
 －S－〔〔アセトアミド〕メチル〕－L－システイニ  
 ル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕－3－メチ  
 ル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕－プロビル  
 ボロン酸

【0014】式(1C)：1 (RS)〔〔N－〔N－  
 〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4-ジニトロ  
 フェニル)－L－ヒスチジル〕－O－ベンジル－L－α  
 -グルタミル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕  
 －3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕  
 プロビルボロン酸；1 (RS)〔〔N－〔N－〔N－  
 〔N2－〔N－アセチル－1－(2, 4-ジニトロフェ  
 ニル)－L－ヒスチジル〕－O－ベンジル－N6－(p  
 -トルエンスルホニル)－L－アルギニル〕－2－メチ  
 ル－L－フェニルアラニル〕－3－メチル－L－バリ  
 ル〕－L－ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸；1  
 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N－〔N－アセチル－  
 1－(2, 4-ジニトロフェニル)－L－ヒスチジル〕  
 －O－ベンジル－D－チロシル〕－2－メチル－L－フ  
 ェニルアラニル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－ロ  
 イシル〕アミノ〕プロビルボロン酸；1 (RS)〔〔N  
 －〔N－〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4-  
 ジニトロフェニル)－L－ヒスチジル〕－4－ニトロ  
 D－フェニルアラニル〕－2－メチル－L－フェニルア  
 ラニル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕  
 アミノ〕プロビルボロン酸；1 (RS)〔〔N－〔N－  
 〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4-ジニトロ  
 フェニル)－L－ヒスチジル〕－O－ベンジル－D－セ  
 リル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕－3－メ  
 チル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕プロビル  
 ボロン酸；1 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N－〔N  
 －アセチル－1－(2, 4-ジニトロフェニル)－L－  
 ヒスチジル〕－D－2－フェニルグリシル〕－2－メチ  
 ル－L－フェニルアラニル〕－3－メチル－L－バリ  
 ル〕－L－ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸；1  
 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N2－〔N－アセチル  
 －O－ベンジル－L－セリル〕－ニトロ－L－アルギニ  
 ル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕－3－メチ  
 ル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕プロビルボ  
 ロン酸；1 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N－〔N  
 －アセチル－O－ベンジル－L－セリル〕－S－ベンジ  
 ル－L－システイニル〕－2－メチル－L－フェニルアラ  
 ニル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕ア  
 ミノ〕プロビルボロン酸；1 (RS)〔〔N－〔N－  
 〔N－〔N－〔N－アセチル－O－ベンジル－L－セリ  
 ル〕－D－トリプトフィル〕－2－メチル－L－フェニ  
 ルアラニル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシ

22

ル〕アミノ〕プロビルボロン酸；1 (RS)〔〔N－  
 〔N－〔N－〔N2－〔N－アセチル－S, S-ジオキ  
 ソ－L－メチオニル〕－N6－ニトロ－L－アルギニ  
 ル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕－3－メチ  
 ル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕プロビルボ  
 ロン酸；および2 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N2  
 －〔N－アセチル－L－チロシル〕－N6－ニトロ－L  
 -アルギニル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕  
 －3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕  
 －4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド。

【0015】式(1D)：2 (RS)〔〔N－〔N－  
 〔N－〔N－〔N－(3-カルボキシプロピオニル)－  
 S, S-ジオキソ－L－メチオニル〕－D－バリル〕－  
 2－メチル－L－フェニルアラニル〕－3－メチル－L  
 -バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕－4, 4, 4-トリ  
 フルオロブチルアルデヒド；2 (RS)〔〔N－〔N  
 －〔N－〔N－〔N－(3-カルボキシプロピオニル)  
 －S, S-ジオキソ－S－メチル－L－システイニル〕  
 －D－バリル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕  
 －3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕  
 －4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド；2 (R  
 S)〔〔N－〔N－〔N－〔N－〔N－(3-カルボキ  
 シプロピオニル)－1－(2, 4-ジニトロフェニル)  
 －L－ヒスチジル〕－D－バリル〕－2－メチル－L－  
 フェニルアラニル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－  
 ロイシル〕アミノ〕－4, 4, 4-トリフルオロブチル  
 アルデヒド；2 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N－  
 〔N－(3-カルボキシプロピオニル)－L－システイ  
 ニル〕－D－バリル〕－2－メチル－L－フェニルアラ  
 ニル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕ア  
 ミノ〕－4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド；  
 および1 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N－〔N－ア  
 セチル－1－(2, 4-ジニトロフェニル)－L－ヒス  
 チジル〕－L－2-シクロヘキシルグリシル〕－2－メ  
 チル－L－フェニルアラニル〕－3－メチル－L－バリ  
 ル〕－L－ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸。

【0016】式(1E)：2 (RS)〔〔N－〔N－  
 〔N－〔N－〔N－〔4-(4-メチルフェニル)ブチ  
 リル〕－L－α-アスパルチル〕－L－α-グルタミ  
 ル〕－2－メチル－L－フェニルアラニル〕－3－メチ  
 ル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミノ〕－4, 4,  
 4-トリフルオロブチルアルデヒド；2 (RS)〔〔N  
 －〔N－〔N－〔N－〔N－〔3-(4-メチルベンゾ  
 イル)プロピオニル〕－L－α-アスパルチル〕－L－  
 α-グルタミル〕－2－メチル－L－フェニルアラニ  
 ル〕－3－メチル－L－バリル〕－L－ロイシル〕アミ  
 ノ〕－4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド；2  
 (RS)〔〔N－〔N－〔N－〔N－〔N－〔2-(2  
 -〔2-メトキシエトキシ)エトキシアセチル〕－L－  
 α-アスパルチル〕－L－α-グルタミル〕－2－メチ

ル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリ  
 ル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフル  
 オロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N  
 - [N- [N- (2- (4-オキソ-2-チオキソ-3  
 -チアゾリジニル) アセチル]-L-α-アスパルチ  
 ル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニ  
 ルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシ  
 ル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデ  
 ヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N-  
 (3- (2-メチル-4-ニトロ-1-イミダゾリル) 10  
 プロビオニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グ  
 ルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3  
 -メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-  
 4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N- (5-ヘキシノ  
 イル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミ  
 ル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチ  
 ル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4,  
 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N  
 - [N- [N- [N- [N- (6-キノリル) カルボ 20  
 ニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミ  
 ル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチ  
 ル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4,  
 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N  
 - [N- [N- [N- [N- (6-オキソ-3-ピラ  
 ニル) カルボニル]-L-α-アスパルチル]-L-α  
 -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]  
 -3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]  
 -4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N- (2- (1, 3 30  
 -ベンゾジオキソール-5-イル) アセチル]-L-α  
 -アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル  
 -L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]  
 -L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロ  
 ブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N-  
 [N- [N- (5, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル  
 -4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) カルボニル]  
 -L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2  
 -メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-  
 バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリ 40  
 フルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N-  
 [N- [N- [N- (2- (2-ナフチル) アセチル]  
 -L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2  
 -メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-  
 バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリ  
 フルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N-  
 [N- [N- [N- (3-ベンズアミドプロビオニル)  
 -L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2  
 -メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-  
 バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリ 50

フルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N-  
 [N- [N- [N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
 -2, 4-ジオキソ-5-ビリミジニル) カルボニル]  
 -L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2  
 -メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-  
 バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリ  
 フルオロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N-  
 [N- [N- [N- (3-メチル-2-テノイル)-L-  
 -α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メ  
 チル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリ  
 ル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフル  
 オロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N  
 - [N- [N- (2-シクロヘキシルアセチル)-L-  
 α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチ  
 ル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリ  
 ル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフル  
 オロブチルアルデヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N  
 - [N- [N- (2 (RS) - (4-ニトロフェニル)  
 プロビオニル]-L-α-アスパルチル]-L-α-グ  
 ルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3  
 -メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-  
 4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 1 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N- (6-オキソ  
 -6H-ピラン-3-イル) カルボニル]-L-α-ア  
 スパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-  
 フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-  
 ロイシル]アミノ] プロピルボロン酸; 1 (RS)  
 [ [N- [N- [N- [N- [N- (4-アセトアミド  
 ブチリル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタ  
 ミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メ  
 チル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ] プロピル  
 ボロン酸; および 1 (RS) [ [N- [N- [N- [N  
 - [N- (2-アセトキシアセチル)-L-α-アスパ  
 ルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フ  
 ェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロ  
 イシル]アミノ] プロピルボロン酸。  
 【0017】式 (IF): 2 (RS) [ [N- [N-  
 [N- [N- [N- (2- (2, 4, 6-トリメチルフ  
 ェニル) アセチル)-L-セリル]-O-ベンジル-D  
 -セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3  
 -メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-  
 4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒド; 2 (R  
 S) [ [N- [N- [N- [N- [N- (1H-ベンゾ  
 トリアゾール-5-イル) カルボニル]-L-セリル]-  
 O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニ  
 ルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシ  
 ル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデ  
 ヒド; 2 (RS) [ [N- [N- [N- [N- [N-  
 (4- (フェニルカルバモイル)-ブチリル)-L-セ  
 リル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L

25

-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド; 2 (RS) [(N-[N-[N-[N-[N-[N-[2-[(4, 6-ジメチル-2-ピリミジニル)チオ]アセチル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド; 2 (RS) [(N-[N-[N-[N-[N-[N-[2-[(9-ヒドロキシ-9-フルオレニル)カルボニル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド; 2 (RS) [(N-[N-[N-[N-[N-[N-[2-[(4-ニトロフェニル)プロピオニル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-

26

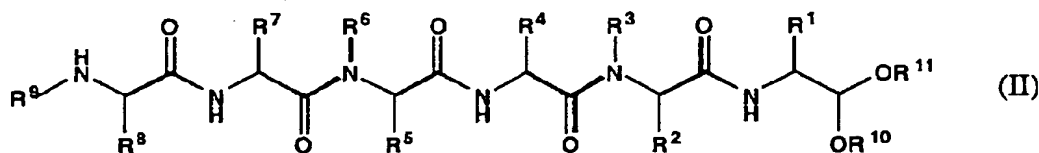
\* -フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド; 2 (RS) [(N-[N-[N-[N-[N-[N-[2-[(2-クロロフェニル)アセチル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド; 2 (RS) [(N-[N-[N-[N-[N-[N-[2-[(2-エトキシアセチル)-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド; および2 (RS) [(N-[N-[N-[N-[N-[N-[2-[(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセチル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド

【0018】本発明により提供される方法によると、上記の式 (I) の化合物および式 (I) の酸性化合物の塩基との塩は、

a) EがCHOを表す式 (I) の化合物の製造については、脱アセタール化し、必要ならば一般式 (II)

【0019】

【化13】



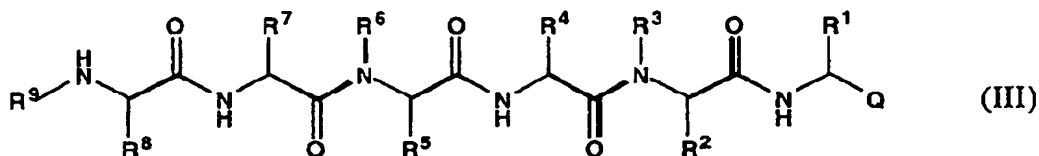
【0020】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>は前記の意味を有するが、ただし、存在する任意のカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基は保護された形であり、そしてR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は各々低級アルキルを表す)で示さ※

※れるアセタールを脱保護するか、

b) EがB(OH)<sub>2</sub>を表す式 (I) の化合物の製造については、環を開環し、必要ならば一般式 (III)

【0021】

【化14】



【0022】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>は前記の意味を有するが、ただし、存在する任意のカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基は、保護された形であって

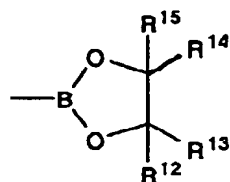
よく、そしてQは式

【0023】

【化15】



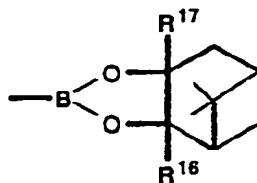
27



(a)

or

28



(b)

【0024】(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ 、それぞれ水素または低級アルキルを表す)の置換ジオキサボロランを脱保護し、そしてc) 所望ならば、得られた式(I)の酸性化合物を塩基との塩に変換することにより製造される。

【0025】保護されたカルボキシ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基は、式(II)のアセタール開始物質中に存在し、そして式(III)の置換ジオキサボロラン開始物質中には存在することもあり、それらは、ペプチド化学から知られた従来の保護基で保護されたカルボキシ基、ヒドロキシ基およびそれぞれアミノカルボニル基である。特に、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および/または $R^9$ は、好ましくはtert-ブトキシカルボニル-低級アルキルを保護されたカルボキシとして表すことができ、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および/または $R^9$ は、好ましくは低級アルキルO-tert-ブチルエーテルを保護されたヒドロキシとして表すことができ、そして $R^2$ は、好ましくはトリチルアミノカルボニル-低級アルキルを保護されたアミノカルボニル-低級アルキルとして表すことができる。

【0026】式(II)のアセタール、好ましくは $R^{10}$ および $R^{11}$ がそれぞれメチルを表すものの脱アセタール化は、本発明による方法の実施態様a)によれば、それ自体は公知の方法で行うことができる。これは、トリフルオロ酢酸または同等に強い酸を、ハロゲン化脂肪族炭化水素のような不活性有機溶媒(例えば、ジクロロメタン)の存在下で、および水の存在下で用いることにより簡便に行われる。適切には、脱アセタール化は、およそ室温で行われる。保護されたカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基がアセタール開始物質中に存在する場合には、これらは遊離のカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基に、脱アセタール化条件下で転換される。

【0027】本発明による方法の実施態様a)の変形によると、式(II)のアセタール開始物質は、固相ペプチド合成樹脂に結合される。この場合、樹脂からの開裂は、脱アセタール化に用いた条件下で行う。

【0028】Qが式(a)の基を表す式(III)の置換ジオキサボロラン、好ましくは、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ がそれぞれメチルを表すものの開環は、本発明による方法の実施態様b)によると、それ自体は公知の方法で行うことができる。簡便には、開環は、トリフルオ

ロ酢酸または同等に強い酸を、不活性有機溶媒、例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化脂肪族炭化水素の存在下で、および任意に水の存在下で用いることにより行われる。適切には、開環は、およそ室温で行われる。保護されたカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基が置換ジオキサボロラン開始物質中に存在する場合には、これらは遊離のカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基に、開環条件下で転換される。

【0029】Qが式(b)の基を表す式(III)の置換ジオキサボロラン、特に、 $R^{16}$ および $R^{17}$ のうちの一方が水素を、他方がメチルを表すものの開環は、本発明による方法の実施態様b)によると、従来の方法で行うことができる。簡便には、開環は、過ヨウ素酸、特にアルカリ金属過ヨウ素酸、殊に緩衝化された水性-有機性媒体中の過ヨウ素酸ナトリウムを、適切にはおよそ室温で用いて行われる。好都合には、その媒体は、不活性な水-混和性有機溶媒、例えば、アセトンおよび酢酸アンモニウム水溶液の混合物からなる。置換ジオキサボロラン開始物質中に存在するいかなる保護されたカルボキシ基、ヒドロキシ基および/またはアミノカルボニル基も、それ自体公知の方法で、例えば、トリフルオロ酢酸による開環前の処理により、脱保護される。

【0030】本発明による方法の実施態様b)の変形によると、Qが式(a)の基を表す式(III)の置換ジオキサボロランは、固相ペプチド合成樹脂に結合される。この結合は、典型的には、アルキル基 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ または $R^{15}$ を介して、樹脂にアミド結合により結合している。樹脂からの開裂は、この方法の実施態様b)で用いた条件下で行う。

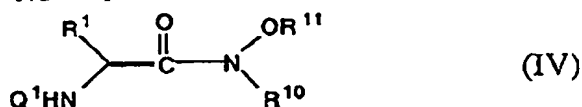
【0031】この方法の実施態様c)にしたがって、式(I)の酸性化合物を、塩基との塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、有機塩基との塩(例えば、N-エチルピペリジン、プロカインまたはジベンジルアミンのようなアミンとの塩)、アルギニンまたはリジンとの塩のような塩基性アミノ酸との塩に転換することができる。そのような塩の形成および単離はそれ自体公知の方法にしたがって行うことができる。

【0032】式(II)のアセタール開始物質は新規であり、また本発明の目的をも形成する。それらは、例え

ば、まず一般式 (IV)

【0033】

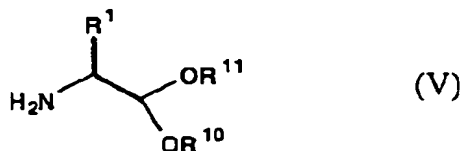
【化16】



【0034】(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は前記の意味を有し、そして $\text{Q}^1$ はアミノ保護基、例えばtert.ブトキシカルボニルを表す)で示されるヒドロキサメートを、水素化アルミニウムアルカリ金属、例えば、水素化アルミニウムリチウムで還元し、生成物を塩化水素メタノール溶液で処理して一般式 (V)

【0035】

【化17】



【0036】(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は前記の意味を有する)で示される化合物の塩酸塩を与え、続いて、これを各アミノ酸との連続的なカップリングに付すか、そのような連続的なカップリングの間に得られたフラグメントを適切な長さのペプチド誘導体とのさらなるカップリングに付すかのいずれかにより、調製することができる。あるいは、式 (V) の化合物を適切なペントペプチドとカップリングさせることもできる。

【0037】前記のカップリング反応は、ペプチド化学ではそれ自体公知の方法で、簡便には、上記のように、およびFmoc[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]によって存在する任意のアミノ基でも、適切に保護されたそれぞれのアミノ酸、またはジ-、トリ-、テトラ-もしくはペントペプチドを用いて、ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリドおよびN-メチルモルホリンの存在下で、かつ不活性有機溶媒、例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素中で、行うことができる。

【0038】式 (II) で示されるアセタール開始物質の調製に必要な式 (IV) のヒドロキサメートは、公知の化合物、または公知の化合物に対するのと類似の方法で調製することができる公知の化合物の類似体である。

【0039】式 (II) で示されるアセタール開始物質はまた、固相ペプチド合成樹脂上の式 (V) の化合物から合成することもできる。この手順は公知であり、Forth International Symposium on Solid Phase Synthesis and Combinatorial Chemical Libraries, Edinburgh, 1995のハンドブックに詳細が記載されている。

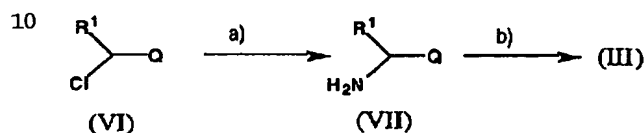
【0040】本発明による方法の実施態様b)において

開始物質として用いられた式 (III) の置換ジオキサボロランは新規であり、本発明の更なる目的を形成する。それらは、例えば、以下のスキームA (ここで、 $\text{R}^1$ および $\text{Q}$ は前記の意味を有する) に例示されるようにして調製される:

【0041】

【化18】

#### スキームA



【0042】スキームAに注目すると、工程a)では、式 (VI) の化合物を、アルカリ金属ビス〔トリ(低級アルキル)シリル〕アミド、例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドと、エーテルのような不活性有機溶媒(例えば、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン)中で反応させ、次いで、強酸、例えば、トリフルオロ酢酸で処理して式 (VII) の化合物を得る。

【0043】工程b)では、式 (VII) の化合物を、ペントペプチドと、個々のアミノ酸との連続的なカップリングにより、カップリングさせることによって、あるいは所望の長さのペプチド誘導体との連続的なカップリングの間に得られたフラグメントを、上記のように、およびFmocによって存在する任意のアミノ基で、適切に保護されている用いられるアミノ酸またはペプチドと、カップリングさせることによってのいずれかにより、式 (III) の化合物に転換する。これらのカップリング反

応は、ペプチド化学においてはそれ自体公知の方法で、例えば、アミノ酸または例えば、イソブチルクロロホルメートのような低級アルキルハロホルメートとで形成された混合無水物の形態のペプチドを用い、適切な塩基(N-メチルモルホリンのような第3級有機塩基)の存在下でカップリングを行うことにより行うことができる。

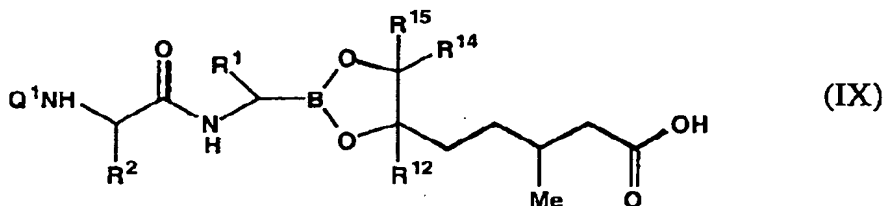
【0044】前記のカップリングによって得られ、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ および/または $\text{R}^9$ で置換基上に保護基を有している式 (III) の置換ジオキサボロランは、従来の方法で、例えば、トリフルオロ酢酸を用いて、選択的に脱保護して、一方で $\text{Q}$ で示される保護されたボロン酸部分を保持しつつ遊離のカルボキシ基、ヒドロキシ基、および/またはアミノカルボニル基をそれぞれの置換基上に有する対応する化合物にすることができる。これらの選択的に脱保護された化合物はまた、ウィルス起源のプロテイナーゼの阻害剤としても活性であり、式 (I) の化合物と同じ様にウィルス感染の処置において用いることができる。

【0045】式 (VI) の化合物は、例えば、一般式



(式中、Qは前記の意味を有する)で示され、公知化合物であるかまたは公知化合物の類似体であるものから、式 $R^1-MgHal$ (式中、 $R^1$ は、前記の意味を有し、そしてHalはハロゲン、好ましくは臭素を表す)で示される化合物との反応により調製することができる。反応はグリニャール反応の常用の条件下で、例えば、エーテル(例えば、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン)のような不活性有機溶媒中で行われる。Qが式(b)の基を表す場合、反応は塩化亜鉛の存在下で行われる。

【0046】 $R^1$ がブロモ-低級アルキルまたはフルオロ-低級アルキルを表し、Qが式(a)の基を表す式(VI)の化合物は、例えば、ブロモ-またはフルオロ-低級アルケン(例えば、3-ブロモプロペンまたは3-フルオロプロペン)をヒドロホウ素化し、ヒドロホウ素化生成物を式 $R^{12}R^{13}C(OH)-C(OH)R^{14}R^{15}$ のジオール(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、前記の意味を有する)例えば、2,3-ジメチル-2,3\*



【0049】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $Q^1$ は前記の意味を有する)で示されるジオキソボロラニル-吉草酸と反応させることができ、この生成物は、連続的な脱保護と保護されたアミノ酸とのカップリングにより、必要な樹脂に結合した開始物質に転換することができる。

\*-ブタンジオールと反応させ、そして得られた2-(ブロモ-またはフルオロ-低級アルキル)-1,3,2-ジオキソボロランをジクロロメタンと、リチウムジイソプロピルアミン存在下で反応させることにより調製することができる。ヒドロホウ素化は、常用の方法、例えば、ボロン酸フェニルを上昇する温度、例えば、約100°Cで溶媒なしで用いるか、またはジメトキシエタンのような不活性有機溶媒中のシクロヘキセンの存在下で、約0°Cでボラン-ジメチルスルフィド複合体を用い、その後トリメチルアミンN-オキシドによる処理により、行うことができる。

【0047】Qが式(a)の基を表す式(III)の置換ジオキソボロランはまた、固相ペプチド合成樹脂上でも合成することができる。例えば、4-メチルベンズヒドリル樹脂は、一般式(IX)

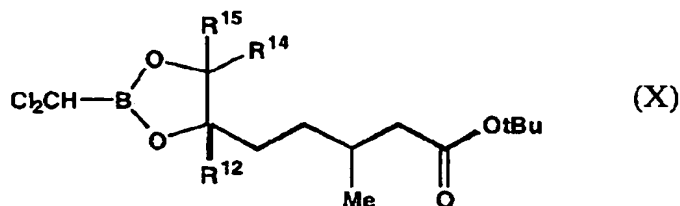
【0048】

【化19】

※【0050】式(IX)の化合物は、tert.-ブチル6,7-ジヒドロキシ-3,6,7-トリ(低級アルキル)-6-オクテノエートを、ジクロロメチルジイソプロポキシボランと反応させ、得られた一般式(X)

【0051】

【化20】

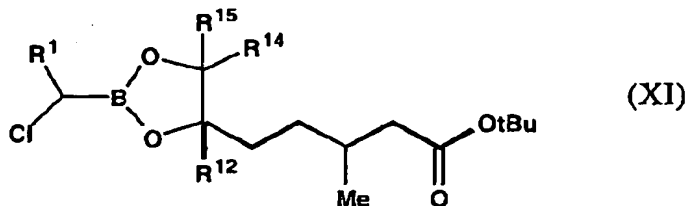


【0052】(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は前記の意味を有する)で示される化合物を式 $R^1MgHal$ (式中、 $R^1$ は前記の意味を有し、Halはハロゲン、好ましくは臭素を表す)で示される化合物と、グリニャール★40

★反応の条件下で縮合させ、得られた一般式(XI)

【0053】

【化21】

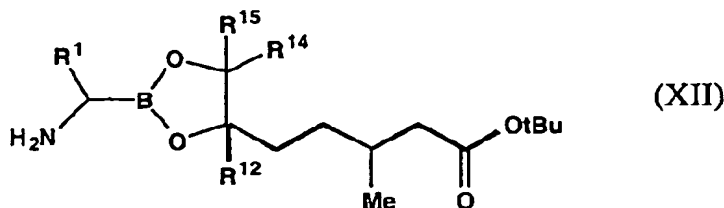


【0054】(式中、 $R^1$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は前記の意味を有する)で示される化合物をアルカリ金属ビス(トリ(低級アルキル)シリル)アミドと反応させ、

得られた一般式(XII)

【0055】

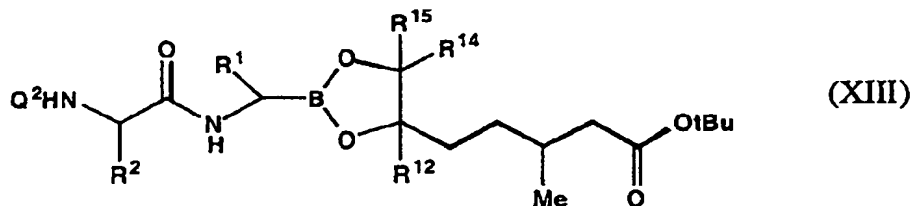
【化22】



【0056】(式中、 $R^1$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は前記の意味を有する)で示される化合物を一般式(XII) \* I)



(式中、 $R^2$ は前記の意味を有し、 $Q^2$ は、Fmocを表す)の保護されたアミノ酸と反応させ、そして得られた一般式(XIII) ※



【0058】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $Q^2$ は前記の意味を有する)の化合物を脱エステル化することにより簡便に調製することができる。

【0059】先に言及したように、式(1)の化合物および式(1)の酸性化合物の塩基との塩は、ウィルス起源のプロテアーゼの阻害剤である。そのようなプロテアーゼ、すなわちHCVプロテアーゼに対する活性は、以下のアッセイを用いて実証することができる：

【0060】MBP-NS3<sup>3'</sup>Gly<sub>12</sub>-NS4A酵素のE.coliでの発現のためのプラスミドの構築

この発現プラスミドのヌクレオチド配列は、本明細書に添付されたSEQ ID NO:1に与えられており、その発現産物であるアミノ酸配列は、本明細書に添付されたSEQ ID NO:2に与えられている。それは、New England Biolabs, Inc. (32 Tozer Rd., Beverly, MA USA) によって供給されたpMAL-c2ベクターを基にしている。構築の原理は、pMAL-c2ベクターによって供給されるマルトース結合タンパク質(MBP)遺伝子とNS3プロテイナーゼ活性に不可欠なHCVゲノムの配列とのインフレーション融合物を創出することである。これらのHCV配列を、pMAL-c2ポリリンカーのEcoRI部位とHindIII部位(SEQ ID NO:1に示した配列のそれぞれ2695位と3556位)との間に挿入した。

【0061】HCV配列を、Bartenschlager et al., 1993 (Journal of Virology, 67, 3835-3844) によって記載されたプラスミドpDS3348-4045およびpBFK3348-6062から誘導した。NS3プロテイナーゼドメイン(アミノ酸1007~1219)およびNS4Aドメイン(アミノ酸1658~1711)を包含する領域を単離し、必要な配列のPCR増幅を含む標準的なDNA組換え技術を用いてpMAL-c2ベクターに挿入した。NS3とNS4Aドメインとの間に

は、合成オリゴヌクレオチドを用いてリンカー領域(3343~3390位；アミノ酸606~621)を構築した。得られたプラスミドを用いてE.coli(MC1061株)細胞を形質転換し、MBP-NS3<sup>3'</sup>Gly<sub>12</sub>-NS4A酵素の発現を以下のように誘導した。

【0062】タンパク質の発現および精製

前記のプラスミドで形質転換したE.coli(MC1061株)を、アンピシリン(100 μg/ml)を含有するLuriaブロスで37℃で増殖させた。細胞を600nmでの吸光度が0.5に達するまで増殖させ、酵素発現を、1mMのイソプロピルチオガラクトシドを添加し、37℃でさらに3時間インキュベーションすることにより誘導した。細胞を遠心分離により採取し、-80℃で保存した。

【0063】4Lの細菌培養物からのペレットをE.coli溶菌緩衝液(150mM NaCl、1mM EDTA、および10mMジチオスレイトールを含む20mM Tris-HCl、pH7.5)で再懸濁し、フレンチプレスを2回通することにより細胞溶解を達成した。遠心分離(18,000g、30分間)によって得た清澄な上清を、次に、200mM NaCl、1mMジチオスレイトールおよび5%グリセロールを含有する氷冷50mM Tris-HCl、pH8.5で平衡化したアミロース樹脂カラム(4×1cm)(New England Biolabs)に適用した。このカラムを平衡化緩衝液で十分に洗浄し、結合したタンパク質を10mMマルトースを含有する平衡化緩衝液を用いて溶出した。1mlの画分を集め、酵素を含む画分をブールし、-80℃で保存した。酵素濃度は、M.B.Bradford, Analytical Biochemistry 1976, vol.72, p.248の方法によりアッセイした。

【0064】アッセイ

式(1)の化合物(通常はDMSOの保存溶液として調

製される)を、それらがクエンチした蛍光基質〔NS4 A/B. Fペプチド(N-[4-[4-(ジメチルアミノ)フェニルアゾ]ベンジゾイル]-L-α-アスパルチル-L-α-グルタミル-L-メチオニル-L-α-グルタミル-L-α-グルタミル-L-システイニル-L-アラニル-L-セリル-L-ヒスチジル-N5-[2-(5-スルホ-1-ナフチルアミノ)エチル]-L-グルタミンアミド); Wilkinson et al., Society for General Microbiology Meeting, University of Warwick, England, 28 March, 1996〕の開裂を阻害する能力について、酵素MBP-NS3" Gly<sub>12</sub>-NS4 AによるNS4 A/4 B開裂部位に基づいて、マイクロタイタープレート上で以下のようにアッセイした。

【0065】酵素(0.4~0.6 μg)を、50 mM Tris HCl (pH8.5)を、1 mM NaCl、0.1 mM EDTA、1 mMジチオスレイトール、0.1% Triton \*

\* X-100、10 μM NS4 A/B. FペプチドおよびDMSOの保存溶液として調製し、DMSOの最終濃度が10%となるように添加された式(1)の試験化合物と一緒に含む混合物(最終容量200 μl)に添加した。得られた混合物を室温で60分間インキュベーションし、反応を100 μlの2 Mオルトリン酸二水素ナトリウムの添加により停止した。反応の進行をMillipore Cytofluor 2350により360 nmの励起波長および530 nmの発光波長を用いて評価した。阻害剤の存在下での蛍光の減少を測定し、阻害剤濃度に対してプロットした。50%の減少(IC50)を引き起こす阻害剤濃度をマニュアルグラフ分析により計算した。式(1)の代表的な化合物について前記のアッセイで得られた結果を以下の表に示す。

【0066】

【表1】

表

式 I の化合物	HCV プロテイナーゼ IC <sub>50</sub> (μmol/l)
A	0.2
B	0.11
C	0.044
D	0.14
E	0.23
F	0.02

【0067】化合物:

A=2(RS)〔〔N-[N-[N-[N-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-O-ベンジル-L-チロシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロパルアルデヒド

B=2(RS)〔〔N-[N-[N-[N-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル]-O-ベンジル-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロパルアルデヒド

C=2(RS)〔〔N-[N-[N-[N2-(N-アセチル-L-チロシル)-N6-ニトロ-L-アルギニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロパルアルデヒド

D=2(RS)〔〔N-[N-[N-[N-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-システイニル]-D-バリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロパルアルデヒド

E=1(RS)〔〔N-[N-[N-[N-[N-(4-アセトアミドブチリル)-L-α-アスパルチル]-

L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]プロピルボロン酸

F=2(RS)〔〔N-[N-[N-[N-[N-(9-ヒドロキシ-9-フルオレニル)カルボニル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロパルアルデヒド

【0068】式(1)の化合物および式(1)の酸性化合物の塩基との塩は、医薬として、例えば医薬製剤として用いることができる。この医薬製剤は、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンおよび軟ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン、または懸濁液の形態で経口的に、例えば経鼻スプレーの形態で鼻腔的に、例えば坐薬の形態で直腸から、のように腸溶で投与することができる。しかしながらそれらはまた例えば、注射溶液の形態で非経口的に投与してもよい。

【0069】式(1)の化合物およびそれらの前記の塩は、薬学的に不活性な有機または無機の担体と一緒に、医薬製剤の製造のために加工することができる。ラクトース、コーンスターチまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などを、例えば、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、および硬ゼラチンカプセル用のそのような担体として用いることができる。軟ゼラチンカプセル

に適した担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオールなどである；しかしながら、活性成分の性質によるが、通常軟ゼラチンカプセルの場合には担体は必要とされない。溶液およびシロップの製造に適した担体は、例えば、水、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコースなどである。坐薬に適した担体は、例えば、天然のまたは硬化させた油、ワックス、脂肪、半液体または液体ポリオールなどである。

【0070】この医薬製剤はまた、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤または抗酸化剤を含むこともできる。それらはまた、治療的に価値のある他の物質をも含むことができる。

【0071】式(1)の化合物または式(1)の酸性化合物の塩基との塩を適合性の薬学的担体と一緒に含む医薬もまた、そのような医薬の製造方法と同様、本発明の目的であり、その方法は、1以上のこれらの化合物または塩、および所望ならば、1以上の他の治療的に価値のある物質を、適合性の薬学的担体と一緒に、生薬の形態に生成することを含む。

【0072】前記のように、式(1)の化合物および式(1)の酸性化合物の塩基との塩は、本発明にしたがって治療的に活性な物質、特に抗ウィルス剤として用いることができる。用量は、幅広い限度内で変化し、当然、個々の特定の症例における個々の要件に適するようにする。一般に、成人への投与の場合、簡便な毎日の用量は、約3mg〜約3g、好ましくは約10mg〜1gであるべきである。毎日の用量は、一回の用量でも、分割した用量でもよく、さらに、前に述べた用量の上限は、これが指示されていることが分かるならば、超過してもよい。

【0073】最後に、式(1)の化合物および式(1)の酸性化合物の塩基との塩の、医薬、特に抗ウィルス医薬の製造のための使用もまた、本発明の目的である。

#### 【0074】

##### 【実施例】実施例1

0.02g (0.006mmol) の5-[4-{[N-[N-[N-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]-N-[3,3,3-トリフルオロ-1(RS)-(ジメトキシメチル)プロピル]アミノ]メチル]-3,5-ジメトキシフェノキシ]-N-(4-メチル- $\alpha$ -(RS)-フェニルベンジル)バレリアミド-ポリスチレン複合体を、0.7mlのジメチルホルムアミド/ピペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させた後、0.7mlのジメチルホルムアミド/ピペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。次に、樹脂を、0.028g (0.006mmol) の

N-[ (9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸を含む0.3mlのジメチルホルムアミド溶液に再懸濁させ、次に、0.3mlのジメチルホルムアミドに溶解させた0.019g (0.006mmol) の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.012g (0.012mmol) のN-メチルモルホリンの混合物を添加した。2時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、1.5mlのジメチルホルムアミド/ピペリジン(4:1)に再懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ピペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。次に、樹脂を、0.025g (0.006mmol) のN-[ (9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-tert-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸を含む0.3mlのジメチルホルムアミド溶液に懸濁させ、次に、0.3mlのジメチルホルムアミドに溶解させた0.019g (0.006mmol) の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.012g (0.012mmol) のN-メチルモルホリンの混合物を添加した。2時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、1.5mlのジメチルホルムアミド/ピペリジン(4:1)に再懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ピペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、0.01g (0.006mmol) のtert-ブチル水素スクシネートを含む0.3mlのジメチルホルムアミド溶液に懸濁させ、0.3mlのジメチルホルムアミドに溶解させた0.019g (0.006mmol) の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.012g (0.012mmol) のN-メチルモルホリンの混合物で処理した。2時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄し、次に、1.5mlのジクロロメタンで2回洗浄した。樹脂を0.8mlのトリフルオロ酢酸/水(19:1)で処理し、次に、30分間攪拌した。次に、それを濾過し、0.8mlのトリフルオロ酢酸/水(19:1)で洗浄した。次に、合わせたトリフルオロ酢酸/水混合物を真空遠心機で蒸発させ、残渣を0.8mlのアセトニトリル/水(1:1)に懸濁させ、凍結乾燥させた。6.3gの2(RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-O-ベンジル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-

ーロイシル] アミノ] -4, 4, 4-トリフルオロプロチルアルデヒド (ジアステレオマーの1:1混合物) が白色固体として得られた。; MS: m/e 963.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0075】出発物質は以下のようにして調製した。

i) 18 g (60.0 mmol) のN, O-ジメチル2 (RS) - (tert-ブトキシホルムアミド) -4, 4, 4-トリフルオロプロチロヒドロキサメートを、230 mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、溶液を0℃に冷却した。次に、温度を0℃に維持しつつ、48 ml (48 mmol) の1M水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液を滴下した。混合物を0℃で10分間攪拌し、次に、温度を20℃未満に維持しつつ、飽和硫酸水素カリウム溶液をpH1になるまで滴下することにより反応を停止させた。得られた白色スラリーをさらに30分間激しく攪拌し、次に、3つの等量のジエチルエーテルのアリコートに分配した。合わせたジエチルエーテル画分を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。次に、残渣を100 mlの無水飽和塩化水素メタノール溶液に溶解させ、4℃で一晩放置した。混合物を蒸発させ、残渣をジクロロメタンで粉砕した。濾過物を蒸発させ、残渣を、溶出に5%メタノール、3%酢酸、および1.5%水を含むジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。8.80 gの3, 3, 3-トリフルオロ-2 (RS) - (ジメトキシメチル) -プロピルアミンヒドロクロリドが白色固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.96 (m, 2H), 3.49 (d, 6H), 3.57-3.69 (q, 1H), 4.66 (d, 1H), 8.72 (br s, 3H)。

【0076】ii) 5.6 g (25.0 mmol) の3, 3, 3-トリフルオロ-2 (RS) - (ジメトキシメチル) -プロピルアミンヒドロクロリド、3.65 mlのトリエチルアミン、7.8 g (25.0 mmol) の4-〔4- (エトキシカルボニル) ブトキシ] -2, 6-ジメトキシベンズアルデヒド、および25 gの3 Åモレキュラーシーブを含むジクロロメタンの攪拌混合物に、5.8 g (27.5 mmol) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加した。3時間後、濾過によりモレキュラーシーブを除去した。濾過物を3つの等量の飽和重炭酸ナトリウム溶液のアリコートで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。蒸発により溶媒を除去し、得られた橙色の油状物質を、溶出に60%の酢酸エチルを含むヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。10.4 gのエチル5-〔4-〔〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS) - (ジメトキシメチル) プロピルアミノ] メチル] -3, 5-ジメトキシフェノキシ] バレレートが薄橙色の油状物質として得られた。; <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (t, 3H), 1.78-1.87 (m, 4H), 2.18-2.52 (m, 4H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.33 (d, 6H), 3.77 (s, 6H), 3.81 (d, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.26 (d, 1H), 6.18 (s, 2H); MS: m/e 48

2.2 [M+H]<sup>+</sup>, 504.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0077】iii) 6.6 g (18.7 mmol) のN-〔(9-フルオレニル) -メトキシカルボニル] -L-ロイシンおよび9.7 g (18.7 mmol) の7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを含む50 mlの無水ジクロロメタン溶液を室温で15分間攪拌した。次に、この混合物に、6.0 g (12.4 mmol) のエチル5-〔4-〔〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS) - (ジメトキシメチル) プロピルアミノ] メチル] -3, 5-ジメトキシフェノキシ] バレレートおよび4.3 ml (24.8 mmol) のジソプロピルエチルアミンを添加した。25℃で一晩攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水、10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、および飽和塩化ナトリウムで順に洗浄し、次に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。蒸発により溶媒を除去し、残渣を、溶出に30%の酢酸エチルを含むヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。8.06 gのエチル5-〔4-〔〔N-〔N-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル] -L-ロイシル] -N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS) - (ジメトキシメチル) プロピルアミノ] メチル] -3, 5-ジメトキシフェノキシ] バレレートが得られた。; MS: m/e 839.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 855.3 [M+K]<sup>+</sup>。

【0078】iv) 8.0 g (9.8 mmol) の5-〔4-〔〔N-〔N-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル] -L-ロイシル] -N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS) - (ジメトキシメチル) プロピルアミノ] メチル] -3, 5-ジメトキシフェノキシ] バレレートおよび40 mlのビペリジンを145 mlの乾燥ジクロロメタンに溶解させ、溶液を室温で30分間攪拌した。次に、それを真空下で蒸発させ、残渣を、溶出に2%メタノール、49%ジクロロメタン、および49%ヘキサン、その後5%メタノール、47.5%ジクロロメタン、および47.5%ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。4.09 gのエチル5-〔4-〔〔N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS) - (ジメトキシメチル) プロピル] -N-〔L-ロイシル] アミノ] メチル] -3, 5-ジメトキシフェノキシ] バレレートが、透明な堅い油状物質として得られた。; MS: m/e 595 [M+H]<sup>+</sup>。

【0079】v) 2.76 g (7.8 mmol) のN-〔(9-フルオレニル) -メトキシカルボニル] -3-メチル-L-バリン、1.60 g (8.5 mmol) の1-(3-ジメチルアミノ-プロピル) -3-エチルカルボジイミドヒドロクロリドおよび1.60 g (10.7 mmol) のN-ヒドロキシベンゾトリアゾールを含む70 mlのジクロロメタン溶液を0℃で15分間攪拌した。次に、そこに、4.06 g (7.1 mmol) のエチル5-

〔4-〔〔N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシメチル) プロピル〕-N-〔L-ロイシル〕-アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕バレレートおよび2. 7 ml (21. 3 mmol) のN-エチルモルホリンを含む70 mlのジクロロメタンを添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、溶出に35%酢酸エチルを含むヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。6. 11 gのエチル5-〔4-〔〔N-〔N-〔N-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕-N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシエチル) プロピル〕アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕バレレートが白色泡状物質として得られた。; MS: m/e 952.5 [M+Na], 968.5 [M+K]。

【0080】vi) 5. 8 g (6. 3 mmol) のエチル5-〔4-〔〔N-〔N-〔N-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕-N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシエチル) プロピル〕アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕バレレートおよび18 mlのビペリジンを90 mlのジクロロメタンに溶解させ、溶液を室温で1時間攪拌した。次に、それを蒸発させ、残渣を、溶出に3%メタノール、48. 5%ジクロロメタン、および48. 5%ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。4. 1 gのエチル5-〔4-〔〔N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシメチル) -プロピル〕-N-〔N-〔3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕-バレレートが、白色泡状物質として得られた。; MS: m/e 708.6 [M+H], 730.5 [M+Na]。

【0081】vii) 4. 0 g (5. 7 mmol) のエチル5-〔4-〔〔N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシメチル) -プロピル〕-N-〔N-〔3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕-バレートを40 mlのメタノールに溶解させた。次に、2. 4 g (17. 3 mmol) の炭酸カリウムおよび8. 0 mlの水を添加し、混合物を室温で2日間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残渣を20 mlの水および20 mlのジオキサンに溶解させた。次に、2. 9 g (8. 6 mmol) のN-〔(9-フルオレニル) -メトキシカルボニルオキシ〕-スクシンイミドを添加し、混合物を3時間攪拌した。混合物を10%クエン酸でpH3に調整し、次に、3つの等量のジクロロメタンのアリコートで洗浄した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾過物を蒸発させた。残渣を、溶出に4%tert-ブチルメチルエーテルを含むジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。5. 12 gの5-〔4-〔〔N-〔N-〔N-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕-N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシメチル) プロピル〕アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕吉草酸が白色泡状物質として得られた。; MS: m/e 870.8 [M+H-MeOH], 888.7 [M+H-CH<sub>3</sub>], 889.7 [M-CH<sub>3</sub>], 902.7 [M+H], 924.7 [M+Na]。

【0082】viii) 5. 4 g (5. 4 mmol) の4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂を30 mlのジメチルホルムアミドで膨張させ、過剰の溶媒を樹脂から排液させ、それを次ぎに20 mlのジメチルホルムアミド/N-メチルモルホリン(9:1)で2回洗浄した。次に、樹脂を4. 98 g (5. 4 mmol) の5-〔4-〔〔N-〔N-〔N-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕-N-〔3, 3, 3-トリフルオロ-1 (RS)- (ジメトキシメチル) プロピル〕アミノ〕メチル〕-3, 5-ジメトキシフェノキシ〕吉草酸および1. 74 g (5. 4 mmol) の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを含む10 mlのジメチルホルムアミドに再懸濁させた。そこに、10 mlのジメチルホルムアミドに溶解させた1. 18 ml (10. 8 mmol) のN-メチルモルホリンを添加した。得られた混合物を2時間攪拌し、樹脂を排出させ、30 mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。次に、樹脂を、2. 03 ml (21. 6 mmol) の無水酢酸および2. 96 ml (27 mmol) のN-メチルモルホリンを含む30 mlのジメチルホルムアミドに再懸濁させた。この混合物を30分間攪拌し、次に、樹脂を排出させ、それぞれ30 mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を30 mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、前記のジメチルホルムアミド/ビペリジン混合物に再懸濁させ、さらに5分間再び攪拌した。樹脂を排出させ、30 mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。

【0083】ix) 3. 2 g (8. 1 mmol) のN-〔(9-フルオレニル) メトキシカルボニル〕-3-(2-メチルフェニル)-L-アラニンおよび2. 17 g (6. 75 mmol) の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを含む22 mlのジメチルホルムアミド溶液を段落viii)の樹脂に添加し、続いて1. 5 ml (13. 5 mmol) のN-メチルモルホリンを添加した。混合物を30分間攪拌し、次に樹脂を排出させ、30 mlのジメチルホルムアミドで5回、30 mlのジクロロメタンで



2回、30mlの酢酸エチルで2回、そして30mlのジエチルエーテルで2回洗浄した。乾燥後、8.95gの5-[4-[(N-[(N-[(N-(9-フルオレニル)メトキシカルボニル)-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]-N-(3,3,3-トリフルオロ-1(RS)-(ジメトキシメチル)-プロピル)アミノ]メチル]-3,5-ジメトキシフェノキシ]-N-(4-メチル- $\alpha$ -(RS)-フェニルベンジル)-バレリアミド-ポリスチレン複合体が薄茶色の固体として得られた(301nmにおけるジベンゾフルベンの定量により推定すると負荷量0.31mmol/g)。

#### 【0084】実施例2

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-N6-ニトロ-L-アルギニンに換えることにより、2(RS)-[(N-[(N-[(N-[(N-[(N-(3-カルボキシプロピオニル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-N6-ニトロ-L-アルギニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。;MS: m/e 945.5 [M+H]。

#### 【0085】実施例3

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-S-(アセトアミドメチル)-L-システインに換えることにより、2(RS)-[(N-[(N-[(N-[(N-[(N-(3-カルボキシプロピオニル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-S-(アセトアミドメチル)-L-システイニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。;MS: m/e 918.4 [M+H]。

#### 【0086】実施例4

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-S-ベンジル-L-システインに換えることにより、2(RS)-[(N-[(N-[(N-[(N-[(N-(3-カルボキシプロピオニル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-S-ベンジル-L-システイニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。;MS: m/e 937.4 [M+H]。

#### 【0087】実施例5

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレ

ニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-D-バリンに換え、そしてN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-S,S-ジオキソ-L-メチオニンに換えることにより、2(RS)-[(N-[(N-[(N-[(N-[(N-(3-カルボキシプロピオニル)-S,S-ジオキソ-L-メチオニル]-D-バリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。;MS: m/e 891.5 [M+H]。

#### 【0088】実施例6

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-D-バリンに換え、そしてN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-S,S-ジオキソ-S-メチル-L-システインに換えることにより、2(RS)-[(N-[(N-[(N-[(N-[(N-(3-カルボキシプロピオニル)-S,S-ジオキソ-S-メチル-L-システイニル]-D-バリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。;MS: m/e 877.5 [M+H]。

#### 【0089】実施例7

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-D-バリンに換え、そしてN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-1-(2,4-ジニトロフェニル)-L-ヒスチジンに換えることにより、2(RS)-[(N-[(N-[(N-[(N-[(N-(3-カルボキシプロピオニル)-1-(2,4-ジニトロフェニル)-L-ヒスチジル]-D-バリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。;MS: m/e 1031.5 [M+H]。

#### 【0090】実施例8

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-D-バリンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -

アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-S-t-ブチル-L-システインに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-システイニル〕-D-バリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 887.5 [M+H]。

#### 【0091】実施例9

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-3-(3-テニル)-D-アラニンに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-3-(3-テニル)-D-アラニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 897.2 [M+H]。

#### 【0092】実施例10

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-D-N-(tert-ブトキシカルボニル)-トリブトファンに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-D-トリブトフィル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 930.4 [M+H]。

#### 【0093】実施例11

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-チロシンに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-O-ベンジル-D-チロシル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 997.4 [M+H]。

#### 【0094】実施例12

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-S-(4-メトキシベンジル)-D-システインに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-

〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-S-(4-メトキシベンジル)-D-システイニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 967.3 [M+H]。

#### 【0095】実施例13

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸を〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 921.3 [M+H]。

#### 【0096】実施例14

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-トレオニンに換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル〕-O-ベンジル-D-トレオニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 935.4 [M+H]。

#### 【0097】実施例15

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジルセリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-α-アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-(2,4,6-トリメチルフェニル)酢酸に換えることにより、2(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(2-(2,4,6-トリメチルフェニル)アセチル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 953.4 [M+H]。

#### 【0098】実施例16

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-α-グル

タミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを4-クロロ-3-スルファモイル安息香酸に換えることにより、2 (RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(4-クロロ-3-スルファモイルベンゾイル)-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 1010.3 [M+H]。

#### 【0099】実施例17

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートをベンゾトリアゾール-5-カルボキシル酸に換えることにより、2 (RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)カルボニル-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 938.4 [M+H]。

#### 【0100】実施例18

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを4-(フェニルカルバモイル)酪酸に換えることにより、2 (RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(4-(フェニルカルバモイル)-ブチリル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; MS: m/e 982.4 [M+H]。

#### 【0101】実施例19

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル- $\alpha$ -グル

タミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-〔(4, 6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ〕酢酸に換えることにより、2 (RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(2-〔(4, 6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ〕アセチル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。; m/e 973.4 [M+H]。

#### 【0102】実施例20

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-クロロニコチン酸に換えることにより、2 (RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(2-クロロ-3-ビリジリル)カルボニル〕-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 932.3 [M+H]。

#### 【0103】実施例21

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを4-アセトアミド安息香酸に換えることにより、2 (RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-(4-アセトアミドベンゾイル)-L-セリル〕-O-ベンジル-D-セリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 954.4 [M+H]。

#### 【0104】実施例22

実施例1と同様の方法において、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボ

ニル}-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-α-アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを9-ヒドロキシ-9-フルオレニルカルボキシル酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[(N-[(N-[(N-[(N-[(9-ヒドロキシ-9-フルオレニル)カルボニル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 1001.3 [M+H]。

#### 【0105】実施例23

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-α-アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートをジヒドロ-L-オロト酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[(N-[(N-[(N-[(ヘキサヒドロ-2,6-ジオキソ-4(S)-ピリミジニル)カルボニル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 933.4 [M+H]。

#### 【0106】実施例24

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-α-アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-フロ酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[(N-[(N-[(N-[(N-[(2-フロイル)-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 887.3 [M+H]。

#### 【0107】実施例25

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[(9-

-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-α-アスパラギン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2(RS)-[(4-ニトロフェニル)プロピオン酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[(N-[(N-[(N-[(2(RS)-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 970.4 [M+H]。

#### 【0108】実施例26

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシンをN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-L-チロシンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-α-グルタミン酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[(N-[(N-[(N-[(N-[(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-O-ベンジル-L-チロシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 1013.3 [M+H]。

#### 【0109】実施例27

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシンをN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-アルファ-グルタミン酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[(N-[(N-[(N-[(N-[(3-カルボキシプロピオニル)-L-α-アスパルチル]-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-チロシル]アミノ]-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 1081.2 [M+H]。

#### 【0110】実施例28

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシンをN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-2-(3-チエニル)-L-アラニンに換え、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル-α-グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキ

シカルボニル}-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[N-[N-(3-カルボキシプロピオニル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-2-(3-チエニル)-L-アラニル]アミノ}-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 913.4 [M+H]。

#### 【0111】実施例29

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを4-(2-テノイル) 酪酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[N-[N-[N-[N-(4-(2-テノイル) ブチリル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ}-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 973.4 [M+H]。

#### 【0112】実施例30

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-N6-ニトロ-L-アルギニンに換え、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートと共に無水酢酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[N-[N-[N2-(N-アセチル-L-チロシル)-N6-ニトロ-L-アルギニル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ}-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 935.5 [M+H]。

#### 【0113】実施例31

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリ

ンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-(2-クロロフェニル) 酢酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[N-[N-[N-[N-(2-(2-クロロフェニル) アセチル]-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ}-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 945.4 [M+H]。

#### 【0114】実施例32

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-エトキシ酢酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[N-[N-(2-エトキシアセチル)-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ}-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 879.4 [M+H]。

#### 【0115】実施例33

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル-L-セリンおよびtert-ブチル水素スクシネートを3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ安息香酸に換えることにより、2(RS)-{[N-[N-[N-[N-[N-(3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-L-セリル]-O-ベンジル-D-セリル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ}-4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 973.4 [M+H]。

#### 【0116】実施例34

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-ベンジル-D-セリンに換え、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L-セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-エチル

酪酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - (2-エチルブチル) - L - セリル} - O - ベンジル - D - セリル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 891.4 [M+H]。

#### 【0117】実施例35

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - D - セリンに換え、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - アスパラギン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - セリンに換え、tert-ブチル水素スクシネートを2 - (3-フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - { (3-フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) アセチル} - L - セリル} - O - ベンジル - D - セリル} - 2 - 20 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 945.4 [M+H]。

#### 【0118】実施例36

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを4 - (4-メチルフェニル) 酪酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - {N - { (4-メチルフェニル) - ブチル} - L - α - アスパルチル} - L - α - グルタミル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 933.5 [M+H]。

#### 【0119】実施例37

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを3 - (4-メチルベンゾイル) プロピオン酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - {N - { (3 - (4-メチルベンゾイル) プロピオニル} - L - α - アスパルチル} - L - α - グルタミル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 947.4 [M+

H]。

#### 【0120】実施例38

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを2 - (2-メトキシエトキシ) エトキシ酢酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - {N - { (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ - アセチル} - L - α - アスパルチル} - L - α - グルタミル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 933.4 [M+H]。

#### 【0121】実施例39

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを2 - (4-オキソ - 2 - チオキソ - 3 - チアゾリジニル) 酢酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - {N - { (N - {N - { (4-オキソ - 2 - チオキソ - 3 - チアゾリジニル) アセチル} - L - α - アスパルチル} - L - α - グルタミル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 946.3 [M+H]。

#### 【0122】実施例40

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを3 - (2-メチル - 4 - ニトロ - 1 - イミダゾリル) プロピオン酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - {N - { (N - {N - { (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - イミダゾリル) プロピオニル} - L - α - アスパルチル} - L - α - グルタミル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 954.4 [M+H]。

#### 【0123】実施例41

実施例1と同様の方法において、N - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - ベンジル - α - グルタミン酸をN - { (9-フルオレニル) メトキシカルボニル} - O - tert-ブチル - L - α - グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを5 - ヘキシン酸に換えることにより、2 (RS) - { [N - {N - {N - {N - {N - {N - { (N - {N - { (5 - ヘキシル) プロピオニル} - L - α - アスパルチル} - L - α - グルタミル} - 2 - メチル - L - フェニルアラニル} - 3 - メチル - L - バリル} - L - ロイシル] アミノ} - 4, 4, 4 - トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 969.4 [M+

[N-[N-(5-ヘキシノイル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 867.4 [M+H]。

#### 【0124】実施例4.2

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを6-キノリンカルボキシル酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (6-キノリル) カルボニル ]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 928.4 [M+H]。

#### 【0125】実施例4.3

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを6-オキソ-3-ピラニルカルボキシル酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (6-オキソ-3-ピラニル) カルボニル ]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 895.4 [M+H]。

#### 【0126】実施例4.4

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) 酢酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-アセチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 935.4 [M+H]。

#### 【0127】実施例4.5

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グル

タミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを5, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イルカルボキシル酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (5, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) カルボニル ]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 925.4 [M+H]。

#### 【0128】実施例4.6

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-(2-ナフチル) 酢酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (2-(2-ナフチル) アセチル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 941.4 [M+H]。

#### 【0129】実施例4.7

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを3-ベンズアミドプロピオン酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (3-ベンズアミドプロピオニル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロプロピルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 948.4 [M+H]。

#### 【0130】実施例4.8

実施例1と同様の方法において、N-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[ (9-フルオレニル) メトキシカルボニル ]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-5-ビリミジニルカルボキシル酸に換えることにより、2 (RS)-[ [N-[N-[N-[N-[N-[ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-5-ビリミジニル) カルボニル ]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチ

ル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフルオロブチルアルデヒドが白色固体として得られた。MS: m/e 911.4 [M+H]。

#### [0131] 実施例49

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを3-メチル-2-テン酸に換えることにより、2(RS)-[ [N-[(N-[(N-[(N-[(3-メチル-2-テノイル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフル

10

#### [0132] 実施例50

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを2-シクロヘキシル酢酸に換えることにより、2(RS)-[ [N-[(N-[(N-[(N-[(2-シクロヘキシルアセチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリ

20

#### [0133] 実施例51

実施例1と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-ベンジル- $\alpha$ -グルタミン酸をN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-t-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸に換え、tert-ブチル水素スクシネートを2(RS)-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸に換えることにより、2(RS)-[ [N-[(N-[(N-[(N-[(2(RS)-(4-ニトロフェニル)プロピオニル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]-4, 4, 4-トリフル

30

#### [0134] 実施例52

4gの0.25mmol/g 5-[2-{1(RS)-[ [N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシル]アミノ]プロピル}-4(RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-4-イル]-3(RS)-メチル-N-[( $\alpha$ (RS)-(4-メチルフェニル)ベンジル]パレリアミド-ポリスチ

40

レン複合体をジメチルホルムアミドで20分間膨張させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、2.1g(6mmol)のN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-3-メチル-L-バリンを含むジメチルホルムアミド溶液に懸濁させ、次に、ジメチルホルムアミドに溶解させた1.9gの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび1.3mlのN-メチルモルホリンの混合物を添加した。40分間攪拌した後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させた。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、2.4g(6mmol)のN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-3-(2-メチルフェニル)-L-アラニンを含むジメチルホルムアミド溶液に再懸濁させ、次に、ジメチルホルムアミドに溶解させた1.9gの2-(2-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび1.3mlのN-モルホリンを添加した。40分間攪拌した後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。前段落のようにして得られた40mgの樹脂を0.7mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、0.2MのN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-グルタミン酸 $\gamma$ -ベンジルエステルを含む0.5mlのジメチルスルホキシド溶液に懸濁させ、次に、0.2Mの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.4MのN-メチルモルホリンの混合物を含む0.5mlのジメチルホルムアミド溶液を添加した。1時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を0.7mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、0.2Mの1-(2, 4-ジニトロフェニル)-N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ヒスチジンを含む0.5mlのジメチルスルホキシド溶液に懸濁さ

50



せ、次に、ジメチルホルムアミドに溶解させた0.2Mの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.4MのN-メチルモルホリンの混合物0.5mlを添加した。1時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を0.7mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、0.2Mの無水酢酸を含む0.5mlのジメチルホルムアミド溶液に懸濁させ、次に、ジメチルホルムアミドに溶解させた0.2Mの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.4MのN-メチルモルホリンの混合物0.5mlを添加した。1時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回、次に、1mlのジクロロメタンで2回洗浄した。0.2mlのジクロロメタンを残渣に添加し、次に、それを0.7mlのトリフルオロ酢酸/水(19:1)で処理し、90分間攪拌した。残渣を濾過し、0.7mlのトリフルオロ酢酸/水(19:1)で洗浄した。次に、合わせたトリフルオロ酢酸/水溶液を、真空遠心機で蒸発させ、残渣をアセトニトリル/水に懸濁させ、凍結乾燥させた。8mgの1(RS)-[N-[N-[N-[N-[N-アセチル-1-(2,4-ジニトロフェニル)-L-ヒスチジル]-O-ベンジル-L-α-グルタミル]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]プロピルボロン酸が、白色固体として得られた。;MS: m/e 888.5 [M+H-167]<sup>+</sup>。

【0135】出発物質は、以下のようにして調製した。  
i) 25mlのイソブチレンを-78°Cで濃縮し、19.4g(114mmol)の3(RS),7-ジメチル-6-オクテン酸および1mlの濃硫酸の混合物を含む25mlのジクロロメタンへ添加した。混合物をドライアイスコンデンサーで24時間攪拌した。さらに20mlのイソブチレンを添加し、混合物をドライアイスコンデンサーで24時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空蒸発させた。得られた油状物質を、溶出に酢酸エチル/ヘキサン(1:9)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。20.8gのtert-ブチル3(RS),7-ジメチル-6-オクテノエートが無色の油状物質として得られた。<sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1-1.3 (m, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.8-2.2 (br m, 4H), 5.05 (m, 1H)。

【0136】ii) 1.5g(6.64mmol)のtert-ブ

チル3(RS),7-ジメチル-6-オクテノエートを10mlのアセトン、2mlの水、および2mlの氷酢酸の混合物に溶解させた。2g(12.6mmol)の過マンガン酸カリウムを添加し、得られた混合物を30°Cで2時間攪拌した。22mlの2M硫酸および0.8g(11.3mmol)の亜硝酸ナトリウムを添加し、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空蒸発させ、1.55gのtert-ブチル7-ヒドロキシ-3(RS),7-ジメチル-6-オキソ-オクテノエートを透明な油状物質として得た。;MS: m/e 259 [M+H]<sup>+</sup>。

【0137】iii) 0.25g(0.97mmol)のtert-ブチル7-ヒドロキシ-3(RS),7-ジメチル-6-オキソ-オクテノエートを、窒素雰囲気下、0°Cで、3mlのジエチルエーテルに溶解させた。0.36ml(1.1mmol)の3M臭化メチルマグネシウムを含むジエチルエーテルを滴下し、得られた溶液を0°Cで2時間攪拌し、6時間還流し、次に、室温で16時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、2M塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発させた。得られた油状物質を、溶出に酢酸エチル/ヘキサン(1:2)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。118mgのtert-ブチル6(RS),7-ジヒドロキシ-3(RS),6,7-トリメチル-6-オクテノエートが透明な油状物質として得られた。;MS: m/e 275 [M+H]<sup>+</sup>。

【0138】iv) 0.64g(2.3mmol)のtert-ブチル6(RS),7-ジヒドロキシ-3-(RS)6,7-トリメチル-6-オクテノエートを、室温で、16時間、0.5g(2.5mmol)のジクロロメチルジイソプロポキシボランと共に3mlのテトラヒドロフラン中で攪拌した。得られた混合物を蒸発させ、残渣をトルエンと共に蒸発させ、0.86gのtert-ブチル5-[2-(ジクロロメチル)-4(RS),5,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-4-イル]-3(RS)-メチルバレレートが油状物質として得られ、これを、さらに精製することなく、次の工程に用いた。

【0139】v) 0.86g(2.3mmol)のtert-ブチル5-[2-(ジクロロメチル)-4(RS),5,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-4-イル]-3(RS)-メチルバレレートを5mlのテトラヒドロフランに溶解させ、溶液を、窒素雰囲気下、-78°Cに冷却した。2.6ml(2.6mmol)の1Mエチル臭化マグネシウムを含むテトラヒドロフランを滴下し、得られた混合物を、徐々に室温まで加温しながら16時間攪拌し、次に、酢酸エチルで希釈し、2M塩酸および塩水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発させ、0.83gのtert-ブチル5-[2-(1(RS)-クロロプロピル)-4(RS),5,5

ートリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチルバレレート油状物質として得、これを、さらに精製することなく、次の工程に用いた。

【0140】vi) 0.82 g (2.27 mmol) のtert-ブチル5-[2-(1 (RS)-クロロプロピル)-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチルバレレートを10 mlのテトラヒドロフランに溶解させ、窒素雰囲気下、-78℃に冷却した。2.3 ml (2.3 mmol) の1 Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを含むテトラヒドロフランを滴下した。次に、溶液を、徐々に室温まで加温しながら一晩攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、残渣をジエチルエーテルに溶解させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾過物を0℃に冷却した。0.52 ml (6.8 mmol) のトリフルオロ酢酸を添加し、溶液を0℃で30分間攪拌した。溶液を蒸発させ、残渣をトルエンと共に蒸発させ、1 gのtert-ブチル5-[2-(1 (RS)-アミノプロピル)-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチルバレレートを油状物質として得、これを、さらに精製することなく、次の工程に用いた。

【0141】vii) 0.5 g (1.42 mmol) のN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシンを、7 mlのジクロロメタンに溶解させた。0.6 ml (5.7 mmol) のN-メチルモルホリンを添加し、溶液を窒素雰囲気下、-10℃に冷却した。0.22 ml (1.7 mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加し、溶液を-10℃で7分間攪拌した。1 g (2.13 mmol) のtert-ブチル5-[2-(1 (RS)-アミノプロピル)-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチルバレレートを添加し、混合物を室温で16時間攪拌し、次に、ジクロロメタンで希釈し、2 M塩酸で抽出した。有機層を2 M塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。蒸発後、残渣を、溶出に酢酸エチル/ヘキサン(1:2)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。0.56 gのtert-ブチル5-[2-[1 (RS)-[(N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシル]アミノ]プロピル]-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチルバレレートが油状物質として得られた。; MS: m/e 677 [M+H]<sup>+</sup>。

【0142】viii) 50 mg (0.074 mmol) のtert-ブチル5-[2-[1 (RS)-[(N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシル]アミノ]プロピル]-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (R

S)-メチルバレレートを、1 mlのトリフルオロ酢酸および1 mlのジクロロメタンに溶解させた。溶液を室温で15分間攪拌し、真空蒸発させた。残渣をトルエンと共に蒸発させ、46 mgの5-[2-[1 (RS)-[(N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシル]アミノ]プロピル]-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチル吉草酸を油状物質として得た。; MS: m/e 621 [M+H]<sup>+</sup>。

【0143】ix) 5 g (5.25 mmol) の4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂をジメチルホルムアミドで膨張させ、過剰の溶媒を樹脂から排液させた。次に、樹脂を3.4 g (5.48 mmol) の5-[2-[1 (RS)-[(N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシル]アミノ]プロピル]-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチル吉草酸および3 g (8.2 mmol) の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェートを含むジメチルホルムアミドに再懸濁させた。そこに、3.0 ml (16.5 mmol) のジイソプロピルアミンを添加した。得られた混合物を100分間攪拌し、次に、樹脂を排出させジメチルホルムアミドで3回洗浄した。次に、樹脂を、5 ml (54.8 mmol) の無水酢酸および11.5 ml (110 mmol) のN-メチルモルホリンを含むジメチルホルムアミドに再懸濁させた。混合物を30分間攪拌し、樹脂を排出させた。樹脂を5 ml (54.8 mmol) の無水酢酸および11.5 ml (110 mmol) のN-メチルモルホリンを含むジメチルホルムアミドに再懸濁させた。混合物を30分間攪拌し、次に、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで3回、酢酸エチルで2回、ジクロロメタンで2回、ジエチルエーテルで2回洗浄し、次に、真空乾燥させた。乾燥後、6 gの5-[2-[1 (RS)-[(N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-ロイシル]アミノ]プロピル]-4 (RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-4-イル]-3 (RS)-メチル-N-(RS)-(4-メチルフェニル)ベンジル]バレリアミド-ポリスチレン複合体が、薄茶色の固体として得られた(301 nmにおけるジベンゾフルベンの定量により推定すると負荷量0.25 mmol/g)。

#### 【0144】実施例53

実施例52に記載の方法と同様の方法において、N-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-L-グルタミン酸γ-ベンジルエステルをN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル-O-ベンジル]-N6-(p-トルエンスルホニル)-L-アルギニンに換えることにより、1 (RS)-[(N-[(N-[(N-[(N2-(N-アセチル-1-(2, 4-ジニトロフェニル)

－L－ヒスチジル}－O－ベンジル－N6－(p－トル  
エンシルホニル)－L－アルギニル}－2－メチル－L  
－フェニルアラニル}－3－メチル－L－バリル}－L  
－ロイシル}アミノ}プロビルボロン酸が、白色固体と  
して得られた。MS: m/e 980.3 [M+H-167]<sup>+</sup>。

#### 【0145】実施例5.4

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、N－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－L－グ  
ルタミン酸γ－ベンジルエステルをN－〔(9－フルオ  
レニル)メトキシカルボニル}－O－ベンジル－D－チ  
ロシンに換えることにより、1(RS)－〔〔N－〔N－  
〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4－ジニトロ  
フェニル)－L－ヒスチジル}－O－ベンジル－D－  
チロシル}－2－メチル－L－フェニルアラニル}－3  
－メチル－L－バリル}－L－ロイシル}アミノ}プロ  
ビルボロン酸が、白色固体として得られた。MS: m/e 90  
5.5 [M+H-H<sub>2</sub>O-167]<sup>+</sup>。

#### 【0146】実施例5.5

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、N－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－L－グ  
ルタミン酸γ－ベンジルエステルをN－〔(9－フルオ  
レニル)メトキシカルボニル}－4－ニトロ－D－フェ  
ニルアラニンに換えることにより、1(RS)－〔〔N－  
〔N－〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4－  
ジニトロフェニル)－L－ヒスチジル}－4－ニトロ－  
D－フェニルアラニル}－2－メチル－L－フェニルア  
ラニル}－3－メチル－L－バリル}－L－ロイシル}  
アミノ}プロビルボロン酸が、白色固体として得られ  
た。MS: m/e 844.4 [M+H-H<sub>2</sub>O-167]<sup>+</sup>。

#### 【0147】実施例5.6

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、N－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－L－グ  
ルタミン酸γ－ベンジルエステルをN－〔(9－フルオ  
レニル)メトキシカルボニル}－O－ベンジル－D－セ  
リンに換えることにより、1(RS)－〔〔N－〔N－  
〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4－ジニトロ  
フェニル)－L－ヒスチジル}－O－ベンジル－D－セ  
リル}－2－メチル－L－フェニルアラニル}－3－メ  
チル－L－バリル}－L－ロイシル}アミノ}プロビル  
ボロン酸が、白色固体として得られた。MS: m/e 829.5  
[M+H-H<sub>2</sub>O-167]<sup>+</sup>。

#### 【0148】実施例5.7

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、N－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－L－グ  
ルタミン酸γ－ベンジルエステルをN－〔(9－フルオ  
レニル)メトキシカルボニル}－L－2－シクロヘキシ  
ルグリシンに換えることにより、1(RS)－〔〔N－  
〔N－〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4－ジ  
ニトロフェニル)－L－ヒスチジル}－L－2－シクロ  
ヘキシルグリシル}－2－メチル－L－フェニルアラニ  
ル}－3－メチル－L－バリル}－L－ロイシル}アミ  
ノ}プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 751.5 [M+H  
-H<sub>2</sub>O-167]<sup>+</sup>。

ノ}プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 751.5 [M+H  
-H<sub>2</sub>O-167]<sup>+</sup>。

#### 【0149】実施例5.8

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、N－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－L－グ  
ルタミン酸γ－ベンジルエステルをN－〔(9－フルオ  
レニル)メトキシカルボニル}－D－2－フェニルグリ  
シンに換えることにより、1(RS)－〔〔N－〔N－  
〔N－〔N－〔N－アセチル－1－(2, 4－ジニトロ  
フェニル)－L－ヒスチジル}－D－2－フェニルグリ  
シル}－2－メチル－L－フェニルアラニル}－3－メ  
チル－L－バリル}－L－ロイシル}アミノ}プロビル  
ボロン酸が得られた。MS: m/e 791.5 [M+H-H<sub>2</sub>O-16  
7]<sup>+</sup>。

#### 【0150】実施例5.9

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、1－  
(2, 4－ジニトロフェニル)－N－〔(9－フルオレ  
ニル)メトキシカルボニル}－L－ヒスチジンをN－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－O－ベ  
ンジル－L－セリンに換え、N－〔(9－フルオレニ  
ル)メトキシカルボニル}－L－グルタミン酸γ－ベン  
ジルエステルをN－〔(9－フルオレニル)メトキシカ  
ルボニル}－ニトロ－L－アルギニンに換えることによ  
り、1(RS)－〔〔N－〔N－〔N－〔N2－〔N－  
アセチル－O－ベンジル－L－セリル}－ニトロ－L－  
アルギニル}－2－メチル－L－フェニルアラニル}－  
3－メチル－L－バリル}－L－ロイシル}アミノ}ブ  
ロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 893.5 [M+H-H<sub>2</sub>O]  
<sup>+</sup>。

#### 【0151】実施例6.0

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、1－  
(2, 4－ジニトロフェニル)－N－〔(9－フルオレ  
ニル)メトキシカルボニル}－L－ヒスチジンをN－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－O－ベ  
ンジル－L－セリンに換え、N－〔(9－フルオレニ  
ル)メトキシカルボニル}－L－グルタミン酸γ－ベン  
ジルエステルをN－〔(9－フルオレニル)メトキシカ  
ルボニル}－S－ベンジル－L－システインに換えるこ  
とにより、1(RS)－〔〔N－〔N－〔N－〔N－  
(N－アセチル－O－ベンジル－L－セリル}－S－ベ  
ンジル－L－システイニル}－2－メチル－L－フェニ  
ルアラニル}－3－メチル－L－バリル}－L－ロイシ  
ル}アミノ}プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 88  
5.5 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

#### 【0152】実施例6.1

実施例5.2に記載の方法と同様の方法において、1－  
(2, 4－ジニトロフェニル)－N－〔(9－フルオレ  
ニル)メトキシカルボニル}－L－ヒスチジンをN－  
〔(9－フルオレニル)メトキシカルボニル}－O－ベ

ンジル-L-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-グルタミン酸γ-ベンジルエステルを1-tert-ブトキシカルボニル-N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-D-トリプトファンに換えることにより、1(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-アセチル-O-ベンジル-L-セリン〕-D-トリプトフィル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 875.8〔M+H-H<sub>2</sub>O〕<sup>+</sup>。

#### 【0153】実施例62

実施例52に記載の方法と同様の方法において、1-(2,4-ジニトロフェニル)-N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-ヒスチジンをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-ベンジル-L-セリンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-グルタミン酸γ-ベンジルエステルをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-D-バリンに換えることにより、1(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-アセチル-O-ベンジル-L-セリン〕-D-バリル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 791.5〔M+H-H<sub>2</sub>O〕<sup>+</sup>。

#### 【0154】実施例63

実施例52に記載の方法と同様の方法において、1-(2,4-ジニトロフェニル)-N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-ヒスチジンをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-S,S-ジオキソ-L-メチオニンに換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-グルタミン酸γ-ベンジルエステルをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-N6-ニトロ-L-アルギニンに換えることにより、1(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N2-〔N-アセチル-S,S-ジオキソ-L-メチオニル〕-N6-ニトロ-L-アルギニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 879.5〔M+H-H<sub>2</sub>O〕<sup>+</sup>。

#### 【0155】実施例64

実施例52に記載の方法と同様の方法において、1-(2,4-ジニトロフェニル)-N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-ヒスチジンをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-tert-ブチル-L-α-アスパラギン酸に換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-グルタミン酸γ-ベンジルエステルをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-S,S-ジオキソ-L-メチオニンに換えることにより、1(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-アセチル-L-α-アスパ

ルチル〕-S,S-ジオキソ-L-メチオニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸が得られた。MS: m/e 793.4〔M+H-H<sub>2</sub>O〕<sup>+</sup>。

#### 【0156】実施例65

実施例52に記載の方法と同様の方法において、1-(2,4-ジニトロフェニル)-N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-ヒスチジンをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-O-tert-ブチル-L-α-アスパラギン酸に換え、N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-グルタミン酸γ-ベンジルエステルをN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-S-〔(アセトアミド)メチル〕-L-システインに換えることにより、1(RS)-〔〔N-〔N-〔N-〔N-〔N-アセチル-L-α-アスパルチル〕-S-〔(アセトアミド)メチル〕-L-システイニル〕-2-メチル-L-フェニルアラニル〕-3-メチル-L-バリル〕-L-ロイシル〕アミノ〕プロビルボロン酸が白色固体として得られた。MS: m/e 804.4〔M+H-H<sub>2</sub>O〕<sup>+</sup>。

#### 【0157】実施例66

4gの0.25mmol/g 5-〔2-〔1(RS)-〔〔N-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-L-ロイシル〕アミノ〕プロビル〕-4(RS), 5, 5-トリメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-4-イル〕-3(RS)-メチル-N-〔α(RS)-〔4-メチルフェニル)ベンジル〕バレルアミド-ポリスチレン複合体(実施例52と同様にして調製)を、ジメチルホルムアミド中で20分間膨張させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。次に、樹脂を、2.1g(6mmol)のN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-3-メチル-L-バリンを含むジメチルホルムアミド溶液に懸濁させ、ジメチルホルムアミドに溶解させた1.9gの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび1.3ml(0.12mmol)のN-メチルモルホリンの混合物を添加した。40分間攪拌した後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂をジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1.5mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、2.4g(6mmol)のN-〔(9-フルオレニル)メトキシカルボニル〕-3-(2-メチルフェニル)-L-アラニンを含むジメチル

ホルムアミド溶液に懸濁させ、次に、ジメチルホルムアミドに溶解させた1.9gの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび1.3gのN-メチルモルホリンの混合物を添加した。40分間攪拌した後、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。40mgのこの樹脂を0.7mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、ジメチルホルムアミドで5回洗浄した。次に、樹脂を、0.2MのN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-tert-ブチル-L- $\alpha$ -グルタミン酸を含む0.5mlのジメチルスルホキシド溶液に懸濁させ、次に、0.2Mの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.4MのN-メチルモルホリンの混合物を含む0.5mlのジメチルホルムアミドを添加した。1時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を0.7mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。次に、樹脂を、0.2MのN-[(9-フルオレニル)メトキシカルボニル]-O-tert-ブチル-L- $\alpha$ -アスパラギン酸を含む0.5mlのジメチルスルホキシド溶液に懸濁させ、次に、0.2Mの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.4MのN-メチルモルホリンの混合物を含む0.5mlのジメチルホルムアミドを添加した。1時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を0.7mlのジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に懸濁させ、攪拌した。5分後、樹脂を排出させ、次に、ジメチルホルムアミド/ビペリジン(4:1)に再懸濁させ、さらに5分間攪拌した。次に、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回洗浄した。樹脂を、0.2Mのクマリン酸を含む0.5mlのジメチルホルムアミド溶液に懸濁させ、次に、0.2Mの2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートおよび0.4MのN-メチルモルホリンの混合物を含む0.5mlのジメチルホルムアミドを添加した。1時間攪拌した後、樹脂を排出させ、1mlのジメチルホルムアミドで5回、1mlのジクロロメタンで2回洗浄した。0.2mlのジクロロメタンを樹脂に添加し、それを0.7mlのトリフルオロ酢酸/水(19:1)で処理し、90分間攪拌した。次

に、それを濾過し、0.7mlのトリフルオロ酢酸/水(19:1)で洗浄した。次に、合わせたトリフルオロ酢酸/水混合物を、真空遠心機で蒸発させ、残渣をアセトニトリル/水(1:1)に懸濁させ、凍結乾燥させた。7mgの1(RS)-[N-[N-[N-[N-[N-(6-オキソ-6H-ピラン-3-イル)カルボニル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミン]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]プロピルボロン酸が得られた。; MS: m/e 839.4 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

#### 【0158】実施例67

実施例66と同様の方法において、クマリン酸を4-アセトアミドブタン酸に換えることにより、1(RS)-[N-[N-[N-[N-(N-(4-アセトアミドブチリル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミン]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]プロピルボロン酸が得られた。MS: m/e 844.5 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

#### 【0159】実施例68

実施例66と同様の方法において、クマリン酸をアセトキシ酢酸に換えることにより、1(RS)-[N-[N-[N-[N-(N-(2-アセトキシアセチル)-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L- $\alpha$ -グルタミン]-2-メチル-L-フェニルアラニル]-3-メチル-L-バリル]-L-ロイシル]アミノ]プロピルボロン酸が得られた。MS: m/e 817.5 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

【0160】以下の実施例は、式(1)の化合物を含む薬学的調製物を例示するものである。

#### 【0161】実施例A

以下の成分を含む錠剤を常法により作製することができる。

#### 【0162】

#### 【表2】

成分	1錠
式1の化合物	10.0 mg
ラクトース	125.0 mg
コーンスターチ	75.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
総重量	215.0 mg

#### 【0163】実施例B

以下の成分を含むカプセルを常法により作製することができる。

#### 【0164】

#### 【表3】

## 成分

## 1カプセル

\*【0165】

【配列表】

式1の化合物  
 ラクトース  
 コーンスターチ  
 タルク

10.0 mg

165.0 mg

20.0 mg

5.0 mg

充填カプセル重量 200.0 mg

\*

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; F. Hoffmann-La Roche AG

&lt;120&gt; Amino Acid Derivatives

&lt;130&gt; 20' 052

&lt;140&gt; PCT/EP97/06189

&lt;141&gt; 1997-11-07

&lt;150&gt; GB 9806815.8

&lt;151&gt; 1998-03-30

&lt;160&gt; 2

&lt;170&gt; Patent In Ver. 2.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 7475

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;400&gt; 1

```

cgcacaccat cgaatggtgc aaaacctttc gcg
gtatggc atgatatgcgc ccggaagaga 60
gtcaattcag ggtggtgaat gtgaaaccag taa
cgttata cgatgtcgca gagtatgccg 120
gtgtctctta tcagaccgtt tcccgcggtg tga
accaggc cagccacgtt tctgcgaaaa 180
cgcgggaaaa agtgggaagcg gcgatggcgg agc
tgaatta cattcccaac cgcgtggcac 240
aacaactggc gggcaaacag tcgttgctga ttg
gcgttgc caccctccagt ctggccctgc 300
acgcgccgtc gcaaattgtc gcggcgatta aat
ctcgcgcc cgatcaactg ggtgccagcg 360
tggtgggtgc gatggtagaa cgaagcggcg tcc
aagcctg taaagcggcg gtgcacaatc 420
ttctcgcgca acgcgtcagt gggctgatca tta
actatcc gctggatgac caggatgcca 480
ttgctgtgga agctgcctgc actaatgttc cgg
cgttatt tcttgatgtc tctgaccaga 540
caccatcaa cagtattatt ttctcccatg aag
acggtac gcgactgggc gtggagcatc 600
tggtcgcaat gggtcaccag caaatcgcgc tgt
tagcggg cccatttaagt tctgtctcgg 660
cgcgtctgcg tctggctggc tggcataaat atc
tcaactcg caatcaaatt cagccgatag 720
cggaacggga aggcgactgg agtgccatgt ccg
gttttca acaaaccatg caaatgctga 780
atgagggcat cgttcccaact gcgatgctgg ttg
ccaacga tcagatggcg ctggggcgcaa 840

```

71

72

tgcgcgccat taccgagttcc gggctgcgcg ttg  
 gtgcgga tatctcggtta gtgggatacgc 900  
 acgataccga agacagctca tgttatatcc cgc  
 cgttaac caccatcaaa caggattttc 960  
 gcctgctggg gcaaaccagc gtggaccgct tgc  
 tgcaact ctctcagggc caggcgggtga 1020  
 agggcaatca gctgtttgccc gtctcactgg tga  
 aaagaaa aaccaccctg gcgcccata 1080  
 cgcaaaccgc ctctccccgc gcgtttggccg att  
 cattaat gcagctggca cgacagggttt 1140  
 cccgactgga aagcggggcag tgagcgcaac gca  
 attaatg tgagttagct cactcattag 1200  
 gcacaattct catgttttgac agcttatcat cga  
 ctgcacg gtgcaccaat gcttctggcg 1260  
 tcaggcagcc atcggaagct gtggtaatggc tgt  
 gcaggtc gtaaatcact gcataattcg 1320  
 tgctcgtcaa ggcgcactcc cgttctggat aat  
 gtttttt gcgccgacat cataacgggtt 1380  
 ctggcaaata ttctgaaatg agctgttgac aat  
 taatcat cggctcgtat aatgtgtgga 1440  
 attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aac  
 agccagt ccgttttaggt gttttcacga 1500  
 gcacttcacc aacaaggacc atagattatg aaa  
 actgaag aaggtaaaact ggtaatctgg 1560  
 attaacggcg ataaaggcta taacggctctc gct  
 gaagtcg gtaagaaatt cgagaaagat 1620  
 accggaatta aagtcaccgt tgagcatccg gat  
 aaactgg aagagaaatt cccacagggtt 1680  
 gcggcaactg gcgatggccc tgacattatc ttc  
 tgggcac acgaccgctt tgggtggctac 1740  
 gctcaatctg gcctgtttggc tgaaatcacc ccg  
 gacaaaag cgttccagga caagctgtat 1800  
 ccgtttacct gggatgccgt acgtttacaac ggc  
 aagctga ttgcttaccg gatcgctgtt 1860  
 gaagcgttat cgctgattta taacaaagat ctg  
 ctgccga acccgccaaa aacctgggaa 1920  
 gagatcccgg cgctggataa agaactgaaa gcg  
 aaaggta agagcgcgct gatgtttcaac 1980  
 ctgcaagaac cgtacttcac ctggccgctg att  
 gctgctg acgggggtta tgcgttcaag 2040  
 tatgaaaacg gcaagtacga cattaaagac gtg  
 ggcggtgg ataacgctgg cgcgaaagcg 2100  
 ggcttgacct tcctgggtga cctgattaaa aac  
 aaacaca tgaatgcaga caccgattac 2160  
 tccatcgag aagctgcctt taataaaggc gaa  
 acagcga tgaccatcaa cggcccggtgg 2220  
 gcatgggtcca acatcgacac cagcaaagtg aat  
 tatgggtg taacggtaact gccgaccttc 2280  
 aagggtcaac catccaaacc gttcgttggc gtg  
 ctgagcg caggtaattaa cgccgccagt 2340

73

74

ccgaacaaag agctggcaaa agagtctctc gaa  
 aactatc tgcctgactga tgaaggctctg 2400  
 gaagcggta ataaagacaa accgctgggt gcc  
 gtagcgc tgaagtctta cgaggaagag 2460  
 ttggcgaaag atccacgtat tgccgccacc atg  
 gaaaacg cccagaaagg tgaatatcatg 2520  
 ccgaacatcc cgcagatgtc cgctttcttgg tat  
 gccgtgc gtactgcggt gatcaacgcc 2580  
 gccagcggtc gtcagactgt cgatgaagcc ctg  
 aaagacg cgcagactaa ttccagctcg 2640  
 aacaacaaca acaataacaa taacaacaac ctc  
 gggatcg aggggaaggat ttcagaattc 2700  
 atgggggaggg agatacatct gggaccggca gac  
 agccttg aagggcagggt gtggcgactc 2760  
 ctccgcgata ttacggccta ctctcaacag acg  
 cgggggc tacttggtctg catcatcact 2820  
 agcctcacag gccgggacag gaaccaggtc gag  
 ggggagg tccaaatggt ctccaccgca 2880  
 acacaatctt tcctggcgac ctgcgtcaat ggc  
 gtgtgtt ggactgtcta tcatggtgcc 2940  
 ggctcaaaga cccttgccgg cccaaagggc cca  
 atcacc aaatgtacac caatgtggac 3000  
 caggacctcg tcggctggca agcgcccccc ggg  
 gcgcgct ccttgacacc atgcacctgc 3060  
 ggcagctcag acctttactt ggtcacgagg cat  
 gccgatg tcattecggt gcgcgcggcg 3120  
 ggcgacagca ggggaagcct actctcccc agg  
 cccgtct cctacttgaa gggctcttcg 3180  
 ggcggtccac tgctctgccc ctccggggcac gct  
 gtgggca tcttcggggc tgccgtgtgc 3240  
 acccgagggg ttgcgaaggc ggtggacttt gta  
 cccgtcg agtctatgga aaccactatg 3300  
 cggtcgcccg tcttcacgga caactcgtcc cct  
 ccggccg tatgcatggg aggaggagga 3360  
 ggaggaggag gaggaggagg aggatccatg agc  
 acctggg tgcctagtagg cggagtccta 3420  
 gcagctctgg ccgcgtattg cctgacaaca ggc  
 agcgtgg tcatgtgtgg caggatcgtc 3480  
 ttgtccggaa agccggccat cattcccgac agg  
 gaagtc tctaccggga gttcgatgag 3540  
 atggaagagt gctagaagct tggcactggc cgt  
 cglttta caacgtcgtg actgggaaaa 3600  
 ccctggcggt acccaactta atcgcccttc agc  
 acatccc cctttcgcca gctggcgtaa 3660  
 tagcgaagag gcccgccacc atcgcccttc cca  
 acagttg cgcagcctga atggcgaaatg 3720  
 gcagcttggc tgttttggcg gatgagataa gat  
 tttcagc ctgatacaga ttaaatcaga 3780  
 acgcagaagc ggtctgataa aacagaattt gcc  
 tggcggc agtagcgcgg tggtcaccac 3840



75

76

tgaccccaatg ccgaactcag aagtgaaacg ccg  
 tagcgcc gatggtagtg tgggggtctcc 3900  
 ccatgcgaga gtaggggaact gccaggcatc aaa  
 taaaacg aaaggctcag tcgaaagact 3960  
 gggcctttcg ttttatctgt tgtttgtcgg tga  
 acgctct cctgagtagg acaaaatccgc 4020  
 cgggagcgga tttgaacggt gcgaagcaac ggc  
 ccggagg gtggcgggca ggacgcccgc 4080  
 cataaactgc caggcatcaa attaagcaga agg  
 ccatcct gacggatggc cttttttgcgt 4140  
 ttctacaaac tctttttgtt tatttttcta aat  
 acattca aataatgtatc cgctcatgag 4200  
 acaataaacc tgataaatgc ttcaataata ttg  
 aaaaagg aagagtatga gtattcaaca 4260  
 tttccgtgtc gcccttattc ctttttttgc ggc  
 attttgc ctccctgttt ttgctcacc 4320  
 agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga aga  
 tcagtgt ggtgcacgag tgggttacat 4380  
 cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tga  
 gagtitt cgccccgaag aacgttctcc 4440  
 aatgatgagc actttttaag ttctgctatg tgg  
 cgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 4500  
 gcaagagcaa ctcggtcgc gcatacacta ttc  
 tcagaat gacttggttg agtactcacc 4560  
 agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gac  
 agtaaga gaattatgca gtgctgccat 4620  
 aaccatgagt gataacactg cggccaactt act  
 tctgaca acgatcggag gaccgaagga 4680  
 gctaaccgct ttttttgaca acatggggga tca  
 tgtaact cgcccttgatc gttggggaacc 4740  
 ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcg  
 tgacacc acgatgcctg tagcaatggc 4800  
 aacaacgttg cgcaaaactat taactggcga act  
 acttact ctagcttccc ggcaacaatt 4860  
 aatagactgg atggaggcgg ataaagtgtc agg  
 accactt ctgcgctcgg cccttccggc 4920  
 tggctgggtt attgctgata aatctggagc cgg  
 tgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc 4980  
 agcactgggg ccagatggta agccctcccg tat  
 cgtagtt atctacacga cggggagtca 5040  
 ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgc  
 tgagata ggtgcctcac tgattaaagca 5100  
 ttggtaactg tcagaccaag tttactcata tat  
 acttttag attgatttac cccggttgat 5160  
 aatcagaaaa gccccaaaaa caggaagatt gta  
 taagcaa atatittaat tgtaaacggt 5220  
 aatatittgt taaaattcgc gttaaatttt tgt  
 taaatca gctcattttt taaccaatag 5280  
 gccgaaatcg gcaaaaatccc ttataaatca aaa  
 gaatagc ccgagatagg gttgagtggt 5340

77

78

gt tccag ttt ggaacaagag tccactatta aag  
 aacgtgg actccaacgt caaagggcga 5400  
 aaaaccgtct atcagggcga tggcccacta cgt  
 gaaccat cacccaaate aagtttttttg 5460  
 gggtcaggt gccgtaaagc actaaatcgg aac  
 cctaaag ggagcccccg atttagagct 5520  
 tgacggggaa agccggcgaa cgtggcgaga aag  
 gaaggga agaaagcgaa aggagcgggc 5580  
 gctagggcgc tggcaagtgt agcggtcacg ctg  
 cgcgtaa ccaccacacc cgcgcgcctt 5640  
 aatgcgcgcg tacagggcgc gtaaaaggat cta  
 ggtgaag atccttttttg ataattctcat 5700  
 gaccaaaaate ccttaacgtg agtttttcgtt cca  
 ctgagcg tcagaccccg tagaaaagat 5760  
 caaaggatct tcttgagatc cttttttttct gcg  
 cgtaate tgcctgcttgc aaacaaaaaaa 5820  
 accaccgcta ccagcgggtgg ttgttttgcc gga  
 tcaagag ctaccaactc tttttccgaa 5880  
 ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaa  
 tactgtc cttctagtgt agccgtagtt 5940  
 aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcc  
 tacatac ctgcctctgc taatcctgtt 6000  
 accagtggct gctgccagt gcgataagtc gtg  
 tcttacc gggttggact caagacgata 6060  
 gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aac  
 ggggggt tegtgcacac agcccagctt 6120  
 ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cct  
 acagcgt gagctatgag aaagcgccac 6180  
 gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tcc  
 ggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga 6240  
 gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctg  
 gtatctt tatagtcctg tcgggttttcg 6300  
 ccacctctga cttgagcgtc gattttttgtg atg  
 ctgcgtca gggggggcga gcctatggaa 6360  
 aaacgccagc aacgcggcct ttttacgggtt cct  
 ggccctt tgcctggcctt ttgctcacat 6420  
 gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt gga  
 taaccgt attaccgct ttgagtgagc 6480  
 tgataccgct cgcgcgagcc gaacgaccga gcg  
 cagcgag tcagtgagcg aggaagcgga 6540  
 agagcgccctg atgcggtatt ttctccttac gca  
 tctgtgc ggtattttcac accgcataatg 6600  
 gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgc  
 atagtta agccagtata cactccgcta 6660  
 tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc cga  
 caccgc caacaccgc tgacgcgccc 6720  
 tgacgggctt gtctgtctccc ggcatccgct tac  
 agacaag ctgtgaccgt ctccggggagc 6780  
 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccg  
 aaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc 6840

79

80

tcatcagcgt ggtcgtgcag cgattcacag atg  
 tctgcct gttcatccgc gtccagctcg 6900  
 ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg ctt  
 ctgataa agcgggccat gttaagggcg 6960  
 gttttttcct gtttggtcac ttgatgcctc cgt  
 gtaaggg ggaattttcig ttcatggggg 7020  
 taatgatacc gatgaaacga gagaggatgc tca  
 cgatacg ggttactgat gatgaacatg 7080  
 cccggttact ggaacgttgt gagggtaaac aac  
 tggcgggt atggatgcgg cgggaccaga 7140  
 gaaaaatcac tcagggtcaa tgccagcgc tct  
 ttaatac agatgtagggt gttccacagg 7200  
 gtagccagca gcatcctgcg atgcagatcc gga  
 acataat ggtgcagggc gctgacttcc 7260  
 gcgtttccag actttacgaa acacggaaac cga  
 agaccat tcatgttggt gctcaggctcg 7320  
 cagacgtttt gcagcagcag tcgcttcacg ttc  
 gctcgcg tatcggtgat tcattctgct 7380  
 aaccagtaag gcaaccccgc cagcctagcc ggg  
 tcctcaa cgacaggagc acgatcatgc 7440  
 gcacccgtgg ccaggaccca acgctgcccg aaa  
 tt 7475

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 675

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;400&gt; 2

Met	Lys	Thr	Glu	Glu	Gly	Lys	Leu	Val	
Ile	Trp	Ile	Asn	Gly	Asp	Lys			
1				5					
10					15				
Gly	Tyr	Asn	Gly	Leu	Ala	Glu	Val	Gly	
Lys	Lys	Phe	Glu	Lys	Asp	Thr			
			20						25
				30					
Gly	Ile	Lys	Val	Thr	Val	Glu	His	Pro	
Asp	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Phe			
			35						40
				45					
Pro	Gln	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Asp	Gly	
Pro	Asp	Ile	Ile	Phe	Trp	Ala			
			50						55
				60					
His	Asp	Arg	Phe	Gly	Gly	Tyr	Ala	Gln	
Ser	Gly	Leu	Leu	Ala	Glu	Ile			
			65						70
				75					80
Thr	Pro	Asp	Lys	Ala	Phe	Gln	Asp	Lys	
Leu	Tyr	Pro	Phe	Thr	Trp	Asp			
				85					

81					82				
90					95				
Ala	Val	Arg	Tyr	Asn	Gly	Lys	Leu	Ile	
Ala	Tyr	Pro	Ile	Ala	Val	Glu			
			100					105	
			110						
Ala	Leu	Ser	Leu	Ile	Tyr	Asn	Lys	Asp	
Leu	Leu	Pro	Asn	Pro	Pro	Lys			
		115					120		
		125							
Thr	Trp	Glu	Glu	Ile	Pro	Ala	Leu	Asp	
Lys	Glu	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly			
	130					135			
	140								
Lys	Ser	Ala	Leu	Met	Phe	Asn	Leu	Gln	
Glu	Pro	Tyr	Phe	Thr	Trp	Pro			
145					150				
	155					160			
Leu	Ile	Ala	Ala	Asp	Gly	Gly	Tyr	Ala	
Phe	Lys	Tyr	Glu	Asn	Gly	Lys			
				165					
170					175				
Tyr	Asp	Ile	Lys	Asp	Val	Gly	Val	Asp	
Asn	Ala	Gly	Ala	Lys	Ala	Gly			
			180					185	
			190						
Leu	Thr	Phe	Leu	Val	Asp	Leu	Ile	Lys	
Asn	Lys	His	Met	Asn	Ala	Asp			
		195					200		
		205							
Thr	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Glu	Ala	Ala	
Phe	Asn	Lys	Gly	Glu	Thr	Ala			
	210					215			
	220								
Met	Thr	Ile	Asn	Gly	Pro	Trp	Ala	Trp	
Ser	Asn	Ile	Asp	Thr	Ser	Lys			
225					230				
	235					240			
Val	Asn	Tyr	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Pro	
Thr	Phe	Lys	Gly	Gln	Pro	Ser			
			245						
250					255				
Lys	Pro	Phe	Val	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	
Gly	Ile	Asn	Ala	Ala	Ser	Pro			
			260					265	
			270						
Asn	Lys	Glu	Leu	Ala	Lys	Glu	Phe	Leu	
Glu	Asn	Tyr	Leu	Leu	Thr	Asp			
		275					280		
		285							
Glu	Gly	Leu	Glu	Ala	Val	Asn	Lys	Asp	

83									
Lys	Pro	Leu	Gly	Ala	Val	Ala			
	290					295			
		300							
Leu	Lys	Ser	Tyr	Glu	Glu	Glu	Leu	Ala	
Lys	Asp	Pro	Arg	Ile	Ala	Ala			
305					310				
	315					320			
Thr	Met	Glu	Asn	Ala	Gln	Lys	Gly	Glu	
Ile	Met	Pro	Asn	Ile	Pro	Gln			
				325					
330					335				
Met	Ser	Ala	Phe	Trp	Tyr	Ala	Val	Arg	
Thr	Ala	Val	Ile	Asn	Ala	Ala			
			340					345	
				350					
Ser	Gly	Arg	Gln	Thr	Val	Asp	Glu	Ala	
Leu	Lys	Asp	Ala	Gln	Thr	Asn			
		355					360		
			365						
Ser	Ser	Ser	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	
Asn	Asn	Asn	Asn	Leu	Gly	Ile			
	370					375			
		380							
Glu	Gly	Arg	Ile	Ser	Glu	Phe	Met	Gly	
Arg	Glu	Ile	His	Leu	Gly	Pro			
385					390				
	395					400			
Ala	Asp	Ser	Leu	Glu	Gly	Gln	Gly	Trp	
Arg	Leu	Leu	Ala	His	Ile	Thr			
				405					
410					415				
Ala	Tyr	Ser	Gln	Gln	Thr	Arg	Gly	Leu	
Leu	Gly	Cys	Ile	Ile	Thr	Ser			
			420					425	
				430					
Leu	Thr	Gly	Arg	Asp	Arg	Asn	Gln	Val	
Glu	Gly	Glu	Val	Gln	Met	Val			
		435					440		
			445						
Ser	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	Phe	Leu	Ala	
Thr	Cys	Val	Asn	Gly	Val	Cys			
	450					455			
		460							
Trp	Thr	Val	Tyr	His	Gly	Ala	Gly	Ser	
Lys	Thr	Leu	Ala	Gly	Pro	Lys			
465					470				
	475					480			
Gly	Pro	Ile	Thr	Gln	Met	Tyr	Thr	Asn	
Val	Asp	Gln	Asp	Leu	Val	Gly			
				485					

85					86				
490					495				
Trp	Gln	Ala	Pro	Pro	Gly	Ala	Arg	Ser	
Leu	Thr	Pro	Cys	Thr	Cys	Gly			
			500					505	
				510					
Ser	Ser	Asp	Leu	Tyr	Leu	Val	Thr	Arg	
His	Ala	Asp	Val	Ile	Pro	Val			
		515					520		
			525						
Arg	Arg	Arg	Gly	Asp	Ser	Arg	Gly	Ser	
Leu	Leu	Ser	Pro	Arg	Pro	Val			
	530					535			
		540							
Ser	Tyr	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Gly	Gly	
Pro	Leu	Leu	Cys	Pro	Ser	Gly			
545					550				
	555					560			
His	Ala	Val	Gly	Ile	Phe	Arg	Ala	Ala	
Val	Cys	Thr	Arg	Gly	Val	Ala			
				565					
570					575				
Lys	Ala	Val	Asp	Phe	Val	Pro	Val	Glu	
Ser	Met	Glu	Thr	Thr	Met	Arg			
			580					585	
				590					
Ser	Pro	Val	Phe	Thr	Asp	Asn	Ser	Ser	
Pro	Pro	Ala	Val	Cys	Met	Gly			
		595					600		
			605						
Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	
Gly	Gly	Ser	Met	Ser	Thr	Trp			
	610					615			
		620							
Val	Leu	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Ala	
Leu	Ala	Ala	Tyr	Cys	Leu	Thr			
625					630				
	635					640			
Thr	Gly	Ser	Val	Val	Ile	Val	Gly	Arg	
Ile	Val	Leu	Ser	Gly	Lys	Pro			
				645					
650					655				
Ala	Ile	Ile	Pro	Asp	Arg	Glu	Val	Leu	
Tyr	Arg	Glu	Phe	Asp	Glu	Met			
			660					665	
				670					
Glu	Glu	Cys							
		675							

## フロントページの続き

(72)発明者 デービッド・ナイジェル・ハースト  
イギリス国、ハートフォードシャー エー  
エル6 0ディーエル、ウェルイン、キュ  
ービッツ・クローズ 23

(72)発明者 フィリップ・スティーブン・ジョーンズ  
イギリス国、ハートフォードシャー エー  
エル8 7ピータブリュ、ウェルイン・ガ  
ーデン・シティ、ディッグスウェル・ライ  
ズ 58

(72)発明者 ボール・ブリッテン・カイ  
イギリス国、ハートフォードシャー エス  
ジー7 6アールゼット、ボールドック、  
マーシア・ロード 6

(72)発明者 トニー・マイケル・レインハム  
イギリス国、パークシャー エスエル3  
9イーエヌ、ダートシット、ホルトン・ロ  
ード 35

(72)発明者 フランシス・ザビエル・ウィルソン  
イギリス国、ハートフォードシャー エー  
エル7 2ディーエィチ、ウェルイン・ガ  
ーデン・シティ、グレート・コンディット  
11